

















































Ebenso zeigte die Auswertung der der akuten nekrotisierenden Pankreatitis ätiologisch zugrunde liegenden Faktoren keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den beiden Teilkollektiven (Tabelle 4). Signifikant unterschiedlich war einzig die Häufigkeit der Diagnose einer Rezidiv-Pankreatitis. Diese wurde in Homburg weitaus seltener gestellt als in Göttingen (5,4 % vs. 26,3 %;  $p=0,038$ ).

		Gesamtkollektiv	HOM	GÖ	p (HOM vs. GÖ)
Cholezystolithiasis	n	26	7	9	1,000
	%	47,1	46,7	47,4	
Alkoholabusus	n	7	2	5	0,415
	%	20,0	12,5	26,3	
post-ERCP	n	9	2	7	0,240
	%	26,5	13,3	36,8	
Hyperlipidämie	n	5	1	4	0,355
	%	14,7	6,7	21,1	
Hyperglykämie	n	3	1	2	1,000
	%	8,8	6,7	10,5	
idiopathisch	n	3	0	3	0,238
	%	8,8	0,0	15,8	
Rezidiv-Pankreatitis	n	7	2	5	0,038
	%	12,5	5,4	26,3	

Tabelle 4: Ätiologie der Pankreatitis des Gesamtkollektivs sowie der Teilkollektive aus Homburg/Saar (HOM) und Göttingen (GÖ). Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Eine Übersicht über die Komplikationen und Organersatzverfahren ist in Tabelle 5 dargestellt. Statistisch signifikant unterschied sich nur die Häufigkeit einer Pneumonie/ARDS. Diese wurde in Göttingen mit 57,9 % sehr viel häufiger diagnostiziert als in Homburg mit 20,0 % ( $p=0,038$ ).

		Gesamtkollektiv	HOM	GÖ	p (HOM vs. GÖ)
Pneumonie/ARDS	n	14	3	11	0,038
	%	41,2	20,0	57,9	
Beatmung	n	32	15	17	0,492
	%	94,1	100,0	89,5	
akutes Nierenversagen	n	21	8	13	0,300
	%	63,6	53,3	72,2	
Dialyse	n	19	9	10	1,000
	%	55,9	56,3	55,6	
Leberversagen	n	7	1	6	0,104
	%	20,6	6,7	31,6	
disseminierte intravasale Koagulopathie	n	4	0	4	0,113
	%	11,8	0,0	21,1	
Transfusionsbedarf	n	32	13	19	0,187
	%	94,1	86,7	100,0	

Tabelle 5: Komplikationen und Organersatztherapie des Gesamtkollektivs sowie der Teilkollektive aus Homburg/Saar (HOM) und Göttingen (GÖ). Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Die chirurgischen Therapiemaßnahmen, die aufgrund der akuten nekrotisierenden Pankreatitis durchgeführt wurden, sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Auswertung zeigte, dass die Homburger Patienten signifikant häufiger kolektomiert wurden (24,3 %,  $p=0,021$ ), während dieses Verfahren in der Universitätsmedizin Göttingen bei keinem der Patienten durchgeführt wurde.

		Gesamtkollektiv	HOM	GÖ	p (HOM vs. GÖ)
Kein Koloneingriff	n	39	24	15	0,364
	%	69,6	64,9	78,9	
Kolektomie	n	9	9	0	0,021
	%	16,1	24,3	0,0	
Kolonteilresektion	n	8	4	4	0,423
	%	14,3	10,8	21,1	
Kolektomie bei Ersteingriff	n	5	5	0	0,000
	%	8,9	13,5	0,0	

Tabelle 6: Operative Therapiemaßnahmen des Gesamtkollektivs sowie der Teilkollektive aus Homburg/Saar (HOM) und Göttingen (GÖ). Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.



Die Analyse der perioperativen Daten zeigte, dass pro Patient in Homburg mehr operative Eingriffe benötigt wurden als in Göttingen (Tabelle 7). Während in Homburg jeder Patient im Durchschnitt 6,5 mal operiert wurde, war dies in Göttingen durchschnittlich 4,9 mal der Fall.

Die Dauer der Operationen war in Homburg ebenfalls höher als in Göttingen (HOM: 122,5 min vs. GÖ: 93,7 min;  $p=0,138$ ).

Statistisch signifikante Unterschiede konnten jedoch nicht gezeigt werden.

	Gesamtkollektiv	HOM	GÖ	p (HOM vs. GÖ)
Anzahl OPs [n]	6,0±6,5	6,5±7,4	4,9±4,6	0,368
OP-Dauer [min]	112,7±66,8	122,5±57,0	93,7±81,1	0,138
OP-Nr. der Kolektomie	2,1±1,5	2,1±1,5	-	-
OP-Nr. der Kolektomie nach Diagnosestellung	1,7±1,3	1,7±1,3	-	-
Dauer von Diagnosestellung bis Kolektomie [d]	15,1±16,6	15,1±16,6	-	-
Hospitalisation vor Kolektomie [d]	18,2±17,1	18,2±17,1	-	-
Hospitalisation vor Kolonteilresektion [d]	1,7±1,4	2,0±2,8	1,5±0,6	0,720

Tabelle 7: Perioperative Daten des Gesamtkollektivs sowie der Teilkollektive aus Homburg/Saar (HOM) und Göttingen (GÖ). Daten werden als Mittelwerte ± SD dargestellt.

### 3.1.1.1 Primäre Endpunkte

Die Analyse der primären Endpunkte zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Universitätskliniken (Tabelle 8).

Die Krankenhaussterblichkeit betrug im Gesamtkollektiv 50,0 %. In Homburg verstarben 48,6 % und in Göttingen 52,6 % ( $p=1,000$ ) der Patienten.

Die 30-Tages-Mortalität als weiterer primärer Endpunkt betrug im Gesamtkollektiv 21,4 % und war ebenfalls im Vergleich der beiden Zentren nicht signifikant unterschiedlich (HOM: 18,9 %, GÖ: 26,3 %;  $p=0,516$ ). Die 90-Tages-Mortalität des Gesamtkollektivs betrug 35,7 % und zeigte ebenso bei Vergleich der beiden Zentren keine Signifikanz (HOM: 35,1 %, GÖ: 36,8 %;  $p=1,000$ ).

		Gesamtkollektiv	HOM	GÖ	p (HOM vs. GÖ)
Krankenhausmortalität	n	28	18	10	1,000
	%	50,0	48,6	52,6	
30-Tages-Mortalität	n	12	7	5	0,516
	%	21,4	18,9	26,3	
90-Tages-Mortalität	n	20	13	7	1,000
	%	35,7	35,1	36,8	

Tabelle 8: Primäre Endpunkte: Krankenhausmortalität sowie 30- und 90-Tages-Mortalitäten des Gesamtkollektivs sowie der Teilkollektive aus Homburg/Saar (HOM) und Göttingen (GÖ). Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

### 3.1.1.2 Sekundäre Endpunkte

Die statistische Auswertung der sekundären Endpunkte zeigte, dass die Krankenhausverweildauer insgesamt in Homburg erheblich höher lag als in Göttingen (HOM: 74,7 Tage, GÖ: 62,5 Tage;  $p=0,455$ ). Gleichzeitig lag die Überlebensdauer der Verstorbenen in Homburg ebenfalls höher als in Göttingen (HOM: 73,5 Tage, GÖ: 55,1 Tage;  $p=0,512$ ). Signifikante Unterschiede bei Vergleich der beiden Zentren konnten jedoch nicht nachgewiesen werden (Tabelle 9).

	Gesamtkollektiv	HOM	GÖ	p (HOM vs. GÖ)
Krankenhausverweildauer insgesamt [d]	70,5±57,0	74,7±60,7	62,5±49,7	0,455
Krankenhausverweildauer der Überlebenden [d]	74,2±41,4	75,9±41,3	70,7±43,8	0,764
Krankenhausverweildauer der Verstorbenen [d]	66,9±69,4	73,5±76,7	55,1±55,8	0,512
Intensivverweildauer [d]	46,8±46,0	49,6±47,9	41,5±43,0	0,537
Krankenhausverweildauer vor 1.OP [d]	12,2±18,6	13,4±21,1	9,7±12,7	0,487
Intensivverweildauer vor 1.OP [d]	5,4±11,1	6,1±12,2	4,1±8,6	0,512

Tabelle 9: Sekundäre Endpunkte des Gesamtkollektivs sowie der Teilkollektive aus Homburg/Saar (HOM) und Göttingen (GÖ). Daten werden als Mittelwerte ± SD dargestellt.

### 3.1.2 Subgruppenvergleich der unterschiedlichen Therapieoptionen

Nach erfolgtem Ausschluss schwerwiegender Unterschiede in den Teilkollektiven aus Homburg und Göttingen wurden diese zu einem Gesamtkollektiv zusammengefasst. Innerhalb dieses Kollektivs wurden nachfolgend mehrere Subgruppenanalysen vorgenommen.

#### 3.1.2.1 Einfluss der verschiedenen chirurgischen Therapiekonzepte

In der ersten Subgruppenanalyse wurde das Gesamtkollektiv in Patienten ohne operative Prozedur am Kolon (n=39), Patienten mit Kolonresektion (n=8) und Patienten mit Kolektomie (n=9) unterteilt. Die statistische Analyse der demographischen Daten und Komorbiditäten zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen (Tabelle 10).

		Kein Koloneingriff	Kolonresektion	Kolektomie	p		
					Kein Koloneingriff vs. Kolonresektion	Kein Koloneingriff vs. Kolektomie	Kolonresektion vs. Kolektomie
<b>n</b>		39	8	9			
<b>Alter [Jahre]</b>		56,9±14,6	60,4±16,5	55,9±16,6	1,000	1,000	1,000
<b>männlich</b>	n	23	4	5	0,892		
	%	59,0	50,0	55,6			
<b>weiblich</b>	n	16	4	4			
	%	41,0	50,0	44,4			
<b>Hyperglykämie</b>	n	2	1	0	0,531		
	%	10,0	16,7	0,0			
<b>Diabetes</b>	n	7	3	1	0,308		
	%	35,0	50,0	12,5			
<b>Hypertonie</b>	n	12	5	3	0,223		
	%	60,0	83,3	37,5			
<b>Nikotinabusus</b>	n	6	1	1	0,559		
	%	30,0	16,7	12,5			
<b>Alkoholabusus</b>	n	5	0	2	0,403		
	%	23,8	0,0	25,0			
<b>Adipositas</b>	n	7	2	2	0,876		
	%	35,0	33,3	25,0			
<b>Hyperlipidämie</b>	n	3	2	0	0,219		
	%	15,0	33,3	0,0			

Tabelle 10: Demographische Daten und Komorbiditäten. Daten werden als Mittelwerte ± SD, absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Ferner zeigte die statistische Auswertung der Ätiologie der Pankreatitis keine Unterschiede zwischen den Subgruppen (Tabelle 11).

		Kein Koloneingriff	Kolonteilresektion	Kolektomie	p
Cholezystolithiasis	n	7	5	4	0,113
	%	35,0	83,3	50,0	
Alkoholabusus	n	5	0	2	0,403
	%	23,8	0,0	25,0	
post- ERCP	n	6	2	1	0,584
	%	30,0	33,3	12,5	
Hyperlipidämie	n	3	2	0	0,219
	%	15,0	33,3	0,0	
Hyperglykämie	n	2	1	0	0,531
	%	10,0	16,7	0,0	
idiopathisch	n	3	0	0	0,316
	%	15,0	0,0	0,0	
Rezidiv-Pankreatitis	n	4	2	1	0,512
	%	10,3	25,0	11,1	

Tabelle 11: Ätiologie. Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Die Auswertung von sekundären Organkomplikationen und der Notwendigkeit von Organersatzverfahren wies ebenfalls keinerlei statistisch signifikante Differenzen zwischen den Teilkollektiven auf (Tabelle 12).

		Kein Koloneingriff	Kolonteilresektion	Kolektomie	p
Pneumonie/ARDS	n	9	3	2	0,555
	%	45,0	50,0	25,0	
Beatmung	n	18	6	8	0,475
	%	90,0	100,0	100,0	
akutes Nierenversagen	n	13	4	4	0,652
	%	68,4	66,7	50,0	
Dialyse	n	11	3	5	0,890
	%	55,0	50,0	62,5	
Leberversagen	n	5	1	1	0,735
	%	25,0	16,7	12,5	
disseminierte intravasale Koagulopathie	n	3	1	0	0,495
	%	15,0	16,7	0,0	
Transfusionsbedarf	n	19	6	7	0,596
	%	95,0	100,0	87,5	

Tabelle 12: Komplikationen und Organersatztherapie. Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Die statistische Auswertung der primären Endpunkte demonstrierte, dass Patienten nach Kolektomie im Vergleich zu Patienten ohne Koloneingriff eine deutlich geringere, wenngleich statistisch nicht signifikant geringere Krankenhaussterblichkeit aufwiesen (Tabelle 13). Für die 30- und 90-Tages-Mortalität zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Subgruppen.

		Kein Koloneingriff (n=39)	Kolonteilresektion (n=8)	Kolektomie (n=9)	p
Krankenhausmortalität	n	22	3	3	0,343
	%	56,4	37,5	33,3	
30-Tages-Mortalität	n	9	1	2	0,800
	%	23,1	12,5	22,2	
90-Tages-Mortalität	n	16	1	3	0,304
	%	41,0	12,5	33,3	

Tabelle 13: Primäre Endpunkte. Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Die Analyse der sekundären Endpunkte (Tabelle 14) zeigte, dass die Krankenhausverweildauer bei Patienten mit einer Kolektomie oder Kolonteilresektion weitaus höher lag als bei Patienten ohne Koloneingriff. Unter denjenigen Patienten, die die akute nekrotisierende Pankreatitis überlebten, wiesen kolektomierte Patienten eine etwa doppelt so hohe Krankenhausverweildauer auf wie Patienten ohne Koloneingriff oder mit Kolonteilresektion ( $p < 0,05$ ). Unter denjenigen Patienten, die innerhalb ihres Krankenhausaufenthaltes verstarben, zeigten sich signifikante Unterschiede. Kolektomierte Patienten verstarben durchschnittlich nach etwa 4 Wochen, Patienten ohne Koloneingriff überlebten doppelt so lange und Patienten mit Kolonteilresektion wiesen mit ungefähr 24 Wochen die weitaus längste Überlebenszeit im Krankenhaus auf.

	Kein Koloneingriff	Kolonteilresektion	Kolektomie	p*	p**		
					Kein Koloneingriff vs. Kolonteilresektion	Kein Koloneingriff vs. Kolektomie	Kolonteilresektion vs. Kolektomie
Krankenhausverweildauer insgesamt [d]	61,1±43,1	96,9±101,3	86,6±54,3	0,179	0,323	0,682	1,000
Krankenhausverweildauer der Überlebenden [d]	64,4±37,1	54,6±26,6	116,3±37,2	0,010	1,000	0,017	0,026
Krankenhausverweildauer der Verstorbenen [d]	58,7±47,7	167,3±150,4	27,0±18,1	0,016	0,024	1,000	0,029
Intensivverweildauer [d]	40,5±40,3	70,1±78,8	52,9±23,7	0,234	0,302	1,000	1,000
Krankenhausverweildauer vor 1.OP [d]	13,0±20,2	6,9±10,7	13,3±17,5	0,691	1,000	1,000	1,000
Intensivverweildauer vor 1.OP [d]	6,1±12,6	3,0±6,1	4,9±7,4	0,775	1,000	1,000	1,000

Tabelle 14: Sekundäre Endpunkte. Daten werden als Mittelwerte ± SD dargestellt. \* : Haupteffekt; \*\*: post-hoc nach Bonferroni

### 3.1.2.2 Einfluss eines Koloneingriffs

In dieser Subgruppenanalyse wurden die Patienten ohne jeglichen Eingriff am Kolon (n=39) mit denen verglichen, die einen Eingriff am Kolon erhalten hatten (n=17), wobei für diesen Vergleich Patienten mit Kolonteilresektionen und Kolektomien zusammengefasst wurden.

		Kein Koloneingriff (n=39)	Koloneingriff (n=17)	P
Krankenhausmortalität	n	22	6	0,245
	%	56,4	35,3	
30-Tages-Mortalität	n	9	3	0,738
	%	23,1	17,6	
90-Tages-Mortalität	n	16	4	0,242
	%	41,0	23,5	

Tabelle 15: Primäre Endpunkte. Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Die statistische Auswertung zeigte, dass die Patienten, die sich einem Koloneingriff unterziehen mussten, eine geringere Krankenhaussterblichkeit (35,3 %) aufwiesen als Patienten aus der Vergleichsgruppe (56,4 %), die keinen Eingriff am Kolon erhalten hatten. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Ebenso wiesen 30- und 90-Tages-Mortalität keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der beiden Subgruppen auf.

	Kein Koloneingriff	Koloneingriff	p
Krankenhausverweildauer insgesamt [d]	61,1±43,1	91,4±77,4	0,146
Krankenhausverweildauer der Überlebenden [d]	64,4±37,1	88,3±44,9	0,145
Krankenhausverweildauer der Verstorbenen [d]	58,7±47,7	97,2±122,8	0,483
Intensivverweildauer [d]	40,5±40,3	61,0±55,5	0,128
Krankenhausverweildauer vor 1.OP [d]	13,0±20,2	10,3±14,6	0,622
Intensivverweildauer vor 1.OP [d]	6,1±12,6	4,0±6,7	0,530

Tabelle 16: Sekundäre Endpunkte. Daten werden als Mittelwerte ± SD dargestellt.

Patienten ohne jeglichen Eingriff am Kolon zeigten eine deutlich kürzere Krankenhaus- und Intensivverweildauer als die Patienten mit Koloneingriff. Unter denjenigen Patienten, die den Krankenhausaufenthalt bei akuter Pankreatitis überlebten, wiesen ebenfalls die Patienten ohne Koloneingriff eine wesentlich kürzere Krankenhausverweildauer auf als Patienten mit Kolektomie oder Kolonteilresektion. Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes verstarben und einen Koloneingriff erhalten hatte, lebten jedoch länger. Statistisch signifikante Unterschiede konnte diese Auswertung allerdings nicht demonstrieren.

### 3.1.2.3 Radikales Vorgehen: Einfluss der Kolektomie

In dieser Subgruppenanalyse wurden diejenigen Patienten, die sich einer Kolektomie unterziehen mussten mit denjenigen Patienten verglichen, die keine Kolektomie erhalten hatten, eingeschlossen waren hier die Patienten mit Kolonteilresektion.

		Keine Kolektomie (n=47)	Kolektomie (n=9)	p
Krankenhausmortalität	n	25	3	0,469
	%	53,2	33,3	
30-Tages-Mortalität	n	10	2	1,000
	%	21,3	22,2	
90-Tages-Mortalität	n	17	3	1,000
	%	36,2	33,3	

Tabelle 17: Primäre Endpunkte. Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Die statistische Analyse der primären Endpunkte zeigte, dass Patienten nach Kolektomie im Vergleich zu nicht kolektomierten Patienten eine statistisch nicht signifikant geringere Mortalitätsrate aufwiesen. Dem gegenüber zeigte die statistische Auswertung der sekundären Endpunkte, dass kolektomierte Patienten eine deutlich längere Krankenhausverweildauer aufwiesen, die im Falle der überlebenden Patienten doppelt so lange war wie die der nicht-kolektomierten Patienten. Die Patienten, die an ihrer akuten nekrotisierenden Pankreatitis verstarben, verstarben trotz Kolektomie deutlich früher als die Patienten ohne Kolektomie (Tabelle 18).

	Keine Kolektomie	Kolektomie	p
Krankenhausverweildauer insgesamt [d]	67,3±57,6	86,6±54,3	0,359
Krankenhausverweildauer der Überlebenden [d]	62,1±34,6	116,3±37,2	0,003
Krankenhausverweildauer der Verstorbenen [d]	71,7±71,9	27,0±18,1	0,301
Intensivverweildauer [d]	45,6±49,3	52,9±23,7	0,669
Krankenhausverweildauer vor 1.OP [d]	11,9±19,0	13,3±17,5	0,839
Intensivverweildauer vor 1.OP [d]	5,5±11,6	4,9±7,4	0,877

Tabelle 18: Sekundäre Endpunkte. Daten werden als Mittelwerte ± SD dargestellt.

### 3.1.2.4 Auswirkung der Durchführung einer Kolektomie im Rahmen des Ersteingriffs

In diese Subgruppenanalyse wurden nur die Patienten mit Kolektomie eingeschlossen. Im Speziellen wurde untersucht, welche Auswirkung die Durchführung der Kolektomie im Rahmen des Ersteingriffs hat. Die Gesamtanzahl der kolektomierten Patienten betrug n=9, von ihnen wurden 5 im Rahmen des Ersteingriffs kolektomiert, 4 während eines späteren Eingriffs.

		Kolektomie im Verlauf (n=4)	Kolektomie beim Ersteingriff (n=5)	p
Krankenhausmortalität	n	2	1	0,524
	%	50,0	20,0	
30-Tages-Mortalität	n	2	0	0,167
	%	50,0	0,0	
90-Tages-Mortalität	n	2	1	0,524
	%	50,0	20,0	

Tabelle 19: Primäre Endpunkte. Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Die statistische Auswertung dieser Subgruppenanalyse demonstrierte, dass die Patienten, bei denen die Kolektomie im Rahmen des Ersteingriffs durchgeführt worden war, eine deutlich geringere Krankenhausmortalität sowie 30- und 90-Tages-Mortalität aufwiesen. Allerdings war der Unterschied zu den Patienten, die im Verlauf kolektomiert wurden, aufgrund der geringen Fallzahlen statistisch nicht signifikant.

	Kolektomie im Verlauf	Kolektomie beim Ersteingriff	p
Krankenhausverweildauer insgesamt [d]	81,8±74,6	90,4±40,9	0,844
Krankenhausverweildauer der Überlebenden [d]	146,0±7,1	101,5±37,6	0,096
Krankenhausverweildauer der Verstorbenen [d]	17,5±10,6	46,0±0,0	0,272
Intensivverweildauer [d]	42,0±30,8	61,6±14,2	0,304
Krankenhausverweildauer vor 1.OP [d]	5,0±7,3	20,0±21,1	0,222
Intensivverweildauer vor 1.OP [d]	1,8±3,5	7,4±9,0	0,281

Tabelle 20: Sekundäre Endpunkte. Daten werden als Mittelwerte ± SD dargestellt.

Die Auswertung der sekundären Endpunkte zeigte, dass die überlebenden Patienten eine deutlich niedrigere Krankenhausverweildauer aufweisen, wenn sie die Kolektomie bei Ersteingriff erhalten hatten. Diejenigen Patienten, die an der akuten nekrotisierenden Pankreatitis verstarben, verstarben deutlich später, sofern die Kolektomie beim Ersteingriff durchgeführt worden war (46,0 Tage vs. 17,5 Tage). Aufgrund der geringen Fallzahlen konnten auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden.



### 3.1.2.5 Stellenwert einer frühzeitigen Kolektomie

Im Rahmen dieser Subgruppenanalyse wurden ebenfalls nur die Patienten analysiert, die sich einer Kolektomie unterziehen mussten. Hier wurde die Frage untersucht, ob das Zeitintervall zwischen der Krankenhausaufnahme des Patienten und der Durchführung der Kolektomie für das Ergebnis der Patienten von Bedeutung ist. Als Grenzwert zwischen frühzeitiger und später Kolektomie wurde eine Zeitdauer zwischen Aufnahmedatum und Kolektomie von 7 Tagen gewählt.

		Kolektomie ≤ 7 Tage (n=3)	Kolektomie > 7 Tage (n=6)	p
Krankenhausmortalität	n	1	2	1,000
	%	33,3	33,3	
30-Tages-Mortalität	n	1	1	1,000
	%	33,3	16,7	
90-Tages-Mortalität	n	1	2	1,000
	%	33,3	33,3	

Tabelle 21: Primäre Endpunkte. Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Die statistische Auswertung der Krankenhausmortalität zeigte keinen statistischen Unterschied zwischen Patienten, die frühzeitig oder nach mehr als 7 Tagen kolektomiert wurden. Auch der Vergleich der 30- bzw. 90-Tages-Mortalitäten der beiden Vergleichsgruppen zeigte keine Signifikanzen.

	Kolektomie ≤ 7 Tage	Kolektomie > 7 Tage	p
Krankenhausverweildauer insgesamt [d]	74,0±65,6	92,8±53,4	0,655
Krankenhausverweildauer der Überlebenden [d]	106,0±49,5	121,5±37,2	0,683
Krankenhausverweildauer der Verstorbenen [d]	10,0±0,0	35,5±14,8	0,394
Intensivverweildauer [d]	46,3±33,2	56,2±20,5	0,593
Krankenhausverweildauer vor 1.OP [d]	1,0±1,0	19,5±18,8	0,143
Intensivverweildauer vor 1.OP [d]	0,0±0,0	7,3±8,1	0,173

Tabelle 22: Sekundäre Endpunkte. Daten werden als Mittelwerte ± SD dargestellt.

Diejenigen Patienten, die nach mehr als 7 Tagen kolektomiert worden waren, hatten eine längere, wenngleich statistisch nicht signifikante Krankenhaus- und Intensivverweildauer.

Im Rahmen dieser Subgruppenanalyse wurde in einer zweiten Auswertung die Frage untersucht, ob das Zeitintervall zwischen der Diagnosestellung der akuten nekrotisierenden Pankreatitis und der Durchführung der Kolektomie für das Resultat der Patienten von Bedeutung ist. Als Grenzwert wurde wiederum eine Zeitdauer zwischen Diagnose und Kolektomie von 7 Tagen gewählt (Tabelle 23).

		Kolektomie ≤ 7 Tage nach Diagnose (n=4)	Kolektomie > 7 Tage nach Diagnose (n=5)	p
Krankenhausmortalität	n	1	2	1,000
	%	25,0	40,0	
30-Tages-Mortalität	n	1	1	1,000
	%	25,0	20,0	
90-Tages-Mortalität	n	1	2	1,000
	%	25,0	40,0	

Tabelle 23: Primäre Endpunkte. Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Die statistische Auswertung der primären Endpunkte zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen denjenigen Patienten, die die Kolektomie innerhalb von 7 Tagen nach Diagnosestellung und denjenigen Patienten, die Kolektomie zu einem späteren Zeitpunkt erhalten hatten.

	Kolektomie ≤ 7 Tage nach Diagnose	Kolektomie > 7 Tage nach Diagnose	p
Krankenhausverweildauer insgesamt [d]	89,5±61,9	84,2±54,8	0,895
Krankenhausverweildauer der Überlebenden [d]	116,0±39,1	116,7±44,0	0,985
Krankenhausverweildauer der Verstorbenen [d]	10,0±0,0	35,5±14,8	0,394
Intensivverweildauer [d]	55,8±33,0	50,6±17,1	0,769
Krankenhausverweildauer vor 1.OP [d]	3,0±4,1	21,6±20,2	0,117
Intensivverweildauer vor 1.OP [d]	1,5±3,0	7,6±9,0	0,241

Tabelle 24: Sekundäre Endpunkte. Daten werden als Mittelwerte ± SD dargestellt.

Auch in Bezug auf die Krankenhausverweildauer aller kolektomierten Patienten sowie der Überlebenden zeigten sich keine Unterschiede im Subgruppenvergleich. Allerdings zeigte diese Auswertung, dass die Patienten, die innerhalb der ersten sieben Tage nach Diagnosestellung kolektomiert wurden, deutlich früher verstarben als die Patienten, die später als sieben Tage nach Diagnosestellung kolektomiert wurden. Aufgrund der geringen Fallzahlen konnten jedoch auch hier keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden.

### 3.1.2.6 Zentrumsübergreifende Analyse des Stellenwertes der Kolektomie

Analysiert wurden hier drei Teilkollektive. Diese wurden gebildet aus dem gesamten Homburger Kollektiv, einer Subgruppe bestehend aus Homburger Patienten, die nicht kolektomiert worden waren und dem gesamten Göttinger Kollektiv.

		HOM alle (n=37)	HOM ohne Kolektomie (n=28)	GÖ alle (n=19)	P
Krankenhausmortalität	n	18	15	10	0,916
	%	48,6	53,6	52,6	
30-Tages-Mortalität	n	7	5	5	0,751
	%	18,9	17,9	26,3	
90-Tages-Mortalität	n	13	10	7	0,992
	%	35,1	35,7	36,8	

Tabelle 25: Primäre Endpunkte. Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Die Krankenhausmortalität sowie 30- und 90-Tages-Mortalitäten waren in allen drei Subgruppen vergleichbar und ohne statistisch signifikante Unterschiede.

	HOM alle	HOM ohne Kolektomie	GÖ alle	p *	p **		
					HOM alle vs. HOM ohne Kolektomie	HOM alle vs. GÖ alle	HOM ohne Kolektomie vs. GÖ alle
Krankenhausverweildauer insgesamt [d]	74,7±60,7	70,7±63,2	62,5±49,7	0,768	1,000	1,000	1,000
Krankenhausverweildauer der Überlebenden [d]	75,9±41,3	55,7±25,9	70,7±43,8	0,363	0,438	1,000	1,000
Krankenhausverweildauer der Verstorbenen [d]	73,5±76,7	82,8±80,9	55,1±55,8	0,658	1,000	1,000	1,000
Intensivverweildauer [d]	49,7±47,9	48,6±53,9	41,5±43,0	0,832	1,000	1,000	1,000
Krankenhausverweildauer vor 1.OP [d]	13,4±21,1	13,5±22,5	9,7±12,7	0,777	1,000	1,000	1,000
Intensivverweildauer vor 1.OP [d]	6,1±12,2	6,6±13,6	4,1±8,6	0,764	1,000	1,000	1,000

Tabelle 26: Sekundäre Endpunkte. Daten werden als Mittelwerte ± SD dargestellt. \* : Haupteffekt; \*\*: post-hoc nach Bonferroni

Die Auswertung der sekundären Endpunkte zeigte, dass die Krankenhausverweildauer im Homburger Gesamtkollektiv mit ~75 Tagen am höchsten lag. Etwas niedriger war sie bei den Homburger Patienten, die keine Kolektomie erhalten hatten, die kürzeste Krankenhausverweildauer zeigten die Göttinger Patienten. Beim Vergleich der Krankenhausverweildauer der Überlebenden fiel auf, dass die Homburger Patienten ohne Kolektomie mit 55,7 Tagen einen deutlich kürzeren Krankenhausaufenthalt hatten. Gleichzeitig hatten diejenigen Patienten, die an der akuten nekrotisierenden Pankreatitis

verstarben, in diesem Kollektiv die längste Überlebensdauer im Krankenhaus. Letztlich zeigte die statistische Auswertung keine signifikanten Unterschiede zwischen den gewählten Subgruppen.

In einer weiteren Auswertung wurden ebenfalls drei Teilkollektive gebildet. Ziel war ein Vergleich zwischen dem Homburger Kollektiv ohne Kolektomie (n=28), dem Homburger Kollektiv mit Kolektomie (n=9) und dem gesamten Göttinger Kollektiv (n=19).

		HOM ohne Kolektomie (n=28)	HOM mit Kolektomie (n=9)	GÖ alle (n=19)	p	p (HOM ohne Kolektomie vs. GÖ alle)
<b>Krankenhausmortalität</b>	n	15	3	10	0,550	1,000
	%	53,6	33,3	52,6		
<b>30-Tages-Mortalität</b>	n	5	2	5	0,785	0,496
	%	17,9	22,2	26,3		
<b>90-Tages-Mortalität</b>	n	10	3	7	0,984	1,000
	%	35,7	33,3	36,8		

Tabelle 27: Primäre Endpunkte. Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Die höchste Krankenhaussterblichkeit wies mit 53,6 % das Teilkollektiv der Homburger Patienten ohne Kolektomie auf, im Göttinger Gesamtkollektiv lag sie bei 52,6 %. In der Gruppe der kolektomierten Homburger Patienten verstarben nur 33,3 % der Patienten, wengleich der Unterschied nicht signifikant war ( $p>0,05$ ). Auch der Vergleich der 30- und 90-Tages-Mortalitäten über die drei Subgruppen zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede. Ebenso ergab der isolierte Vergleich der Homburger Patienten ohne Kolektomie mit dem Göttinger Gesamtkollektiv keine signifikanten Differenzen.

	HOM ohne Kolektomie	HOM mit Kolektomie	GÖ alle	p*	p**			p (HOM ohne Kolektomie vs. GÖ alle)
					HOM ohne vs. HOM mit Kolektomie	HOM ohne Kolektomie vs. GÖ alle	HOM mit Kolektomie vs. GÖ alle	
<b>Krankenhausverweildauer insgesamt [d]</b>	70,7±63,2	86,6±54,3	62,5±49,7	0,588	1,000	1,000	0,619	0,623
<b>Krankenhausverweildauer der Überlebenden [d]</b>	55,7±25,9	116,3±37,2	70,7±43,8	0,008	0,006	1,000	0,064	0,338
<b>Krankenhausverweildauer der Verstorbenen [d]</b>	82,8±80,9	27,0±18,1	55,1±55,8	0,370	0,645	1,000	1,000	0,356
<b>Intensivverweildauer [d]</b>	48,6±53,9	52,9±23,7	41,5±43,0	0,804	1,000	1,000	1,000	0,637
<b>Krankenhausverweildauer vor 1.OP [d]</b>	13,5±22,5	13,3±17,5	9,7±12,7	0,787	1,000	1,000	1,000	0,515
<b>Intensivverweildauer vor 1.OP [d]</b>	6,6±13,6	4,9±7,4	4,1±8,6	0,750	1,000	1,000	1,000	0,482

Tabelle 28: Sekundäre Endpunkte. Daten werden als Mittelwerte ± SD dargestellt. \* : Haupteffekt; \*\*: post-hoc nach Bonferroni

Das Teilkollektiv der kolektomierten Homburger Patienten zeigte die längste Krankenhausverweildauer. Dieser Unterschied wurde insbesondere bei den überlebenden Patienten evident. Die Auswertung der Krankenhausverweildauer der verstorbenen Patienten zeigte für diese Gruppe hingegen die kürzeste Überlebensdauer (27,0 Tage), obgleich der Unterschied statistisch nicht signifikant war (Tabelle 28). Auch der isolierte statistische Vergleich zwischen den Homburger Patienten ohne Kolektomie und den Göttinger Patienten konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Teilkollektiven demonstrieren.

## 4 Diskussion

Kolonnekrosen und -perforationen gelten als schwerwiegende Komplikationen der akuten nekrotisierenden Pankreatitis. Mit einer Inzidenz von etwa 15 % sind sie in der Regel mit einem fulminanten Verlauf der Erkrankung assoziiert (Van Minnen et al. 2004).

Während die Pathomechanismen, die zu einem Überschreiten des Entzündungsprozesses auf das Kolon führen, noch nicht abschließend geklärt sind, herrscht allgemeiner Konsens darüber, dass es bei gestörter Barrierefunktion der Darmmukosa zu einer Kontamination der Nekroseareale des Pankreas mit enterischen Bakterien kommt. Superinfektionen der Pankreasnekrosen mit daraus resultierender Sepsis, sekundäre Organdysfunktionen und – schäden bis hin zu Multiorganversagen können die Folge sein und sind mit einer hohen Mortalität verbunden (Nagpal et al. 2015).

Im Rahmen dieser retrospektiven statistischen Analyse sollte daher die Frage beantwortet werden, ob ein radikal chirurgisches Vorgehen inklusive der Entfernung des gesamten Kolons das Outcome der Patienten mit akuter nekrotisierender Pankreatitis verbessern kann.

Obwohl erste Erkenntnisse über Kolonkomplikationen bei akuter Pankreatitis bereits im Jahr 1967 gewonnen wurden (Lukash 1967), sind bisher nur wenige Studien zu dem Thema der zusätzlichen Resektion des Kolons bei akuter nekrotisierender Pankreatitis veröffentlicht worden.

Die vorliegende Studie basiert auf Patientendaten zweier deutscher universitärer chirurgischer Zentren, dem Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar und dem Universitätsklinikum Göttingen.

Während im Universitätsklinikum des Saarlandes das Konzept der Kolektomie in das chirurgische Management der akuten nekrotisierenden Pankreatitis im Beobachtungszeitraum fest implementiert war, wurde dieses Verfahren in der Universitätsmedizin Göttingen bei Patienten mit dieser Erkrankung nur gegebenenfalls als Teilresektion des Kolons durchgeführt.

Primäre Endpunkte, die für den Vergleich herangezogen wurden, waren die Krankenhausmortalität sowie die 30- und 90-Tages-Mortalität. Diese Parameter wurden als valide, standardisierte und etablierte Messgrößen des Therapieerfolges gewählt. Als weitere Surrogatparameter dienten die Dauer des Klinikaufenthaltes insgesamt, die Verweildauer auf der Intensivstation und der Zeitraum des Aufenthaltes vor der 1. Operation sowohl auf der Intensivstation als auch auf der Normalstation. Sämtliche Daten wurden aus den zur Verfügung stehenden digitalisierten und papierbasierten Patientenakten erhoben.

Es wurden insgesamt 72 Patienten in die Studie einbezogen, 38 aus Homburg/Saar und 34 aus Göttingen. Aufgrund mangelnder Schwere der Erkrankung wurde nochmals eine Selektion durchgeführt, wobei Kreislaufinsuffizienz mit Katecholaminpflichtigkeit als Voraussetzung für den Einschluss in die Studie festgesetzt wurde. Schlussendlich ergab sich daraus eine Kohorte von 56 Patienten, die einen fulminanten Verlauf der akuten nekrotisierenden Pankreatitis zeigten. Diese wurden der statistischen Analyse zugeführt.

Gemäß den Leitlinien wird derzeit ein primär konservatives Management bei der Behandlung der akuten nekrotisierenden Pankreatitis empfohlen, erst bei Nachweis infizierter Nekrosen sollte chirurgisch interveniert werden. So zeigte eine Studie bei rein konservativer Behandlung von Patienten mit infizierten Pankreasnekrosen eine Sterblichkeitsrate von bis zu 100 %, während die chirurgische Behandlung von Patienten mit einer derartigen Schwere der Erkrankung diese deutlich auf 10 bis 30 % senken konnte (Büchler et al. 2000, Widdison und Karanjia 1993). Die operative Therapie beschränkt sich meist auf das Entfernen superinfizierter Nekroseareale, da diese als Trigger für systemische Komplikationen verantwortlich gemacht werden (Besselink et al. 2013, Uhl et al. 2002). Die zusätzliche Resektion des Kolons hat sich dabei nicht durchgesetzt, obwohl das Kolon bereits seit Langem als Quelle der bakteriellen Kontamination der Nekroseareale angesehen wird (Kriwanek et al. 1994).

Da die radikale chirurgische Therapie einer zusätzlichen Kolektomie nur bei dem Krankheitsbild einer maximal schweren akuten nekrotisierenden Pankreatitis an Bedeutung gewinnt, wurden eine intensivmedizinische Behandlung, die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs sowie die Katecholaminpflichtigkeit bei Kreislaufinsuffizienz als Aufnahmekriterien der Patienten in diese Studie festgelegt. Anhand dieser sicherlich kleinen Gruppe von Patienten mit einer schlechten Prognose der Erkrankung sollte der Stellenwert einer ausgedehnten chirurgischen Therapie durch Nekrosektomie mit zusätzlicher Resektion des Kolons evaluiert werden.

Das Gesamtkollektiv bestand aus 56 Patienten, die sich aus 37 Homburger und 19 Göttinger Patienten zusammensetzen. Die Geschlechterverteilung entsprach den Erwartungen, Männer waren mit ungefähr 60 % etwas häufiger betroffen als Frauen. Der Altersdurchschnitt lag mit 57 Jahren hingegen über dem in der Literatur beschriebenen Erkrankungsgipfel, wonach die meisten Menschen bereits weitaus früher zwischen dem 35. und 44. Lebensjahr an der akuten nekrotisierenden Pankreatitis erkranken (Lankisch et al. 2002). Begleiterkrankungen wie Hypertonie (58,5 %), Diabetes (32,4 %) und Adipositas (32,4 %) waren häufig und bestätigten die aktuelle Zunahme von Zivilisationskrankheiten im Wandel der gesellschaftlichen Entwicklung. Das erhöhte Risiko einer Hyperlipidämie bei Adipositas-Patienten und

die Korrelation zwischen Hyperglykämie und einem Diabetes mellitus zeigte eine enge Verzahnung von Begleiterkrankungen und ätiologischen Faktoren der akuten nekrotisierenden Pankreatitis. Die Hyperlipidämie sowie die Hyperglykämie wurden in dieser Studie als feste Parameter sowohl bei Komorbiditäten als auch bei ätiologischen Faktoren dieser Erkrankung aufgeführt.

Die Ätiologie zeigte eine literaturkonforme Verteilung, wonach Gallensteinleiden und Alkoholabusus zu den häufigsten Ursachen einer akuten nekrotisierenden Pankreatitis zählen (Spanier et al. 2008). Der Anteil der post-ERCP-induzierten akuten nekrotisierenden Pankreatitis lag jedoch mit ungefähr 25 % höher als in den Industrieländern verbreitet, und nahm in dieser Studie noch vor der äthyltoxisch induzierten akuten Pankreatitis Platz zwei der Ätiologie ein.

Weshalb die Häufigkeit einer post-interventionell induzierten akuten nekrotisierenden Pankreatitis von der derzeit in der Literatur angegebenen Häufigkeit abweicht, kann nur aufgrund der im Rahmen dieser Analyse erhobenen Daten nicht beantwortet werden. Eine Bewertung dieses Parameters stand ebenso nicht im Fokus dieser Analyse. Eventuell handelte es sich bei den Patienten mit post-interventioneller Pankreatitis um komplexere Krankheitsfälle, die ohnehin ein höheres Risiko von Komplikationen mit sich führten. Ebenso kann über die Expertise des Endoskopikers und dessen Ausbildungsstand und damit assoziierte Routine beziehungsweise dessen persönliche Komplikationshäufigkeit keine Aussage getroffen werden. Auch bleibt unklar, ob eine ERCP im vorliegenden Patientenkollektiv häufiger bzw. frühzeitiger durchgeführt wurde. Fest steht hingegen, dass die akute Pankreatitis mit 5,4 % eine der häufigsten Komplikationen der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie darstellt (Amelsberg 1997). Andere ätiologische Faktoren wie die Hyperlipidämie als Stoffwechselerkrankung, Virusinfektionen oder abdominelle Traumata wurden seltener oder gar nicht diagnostiziert.

Die Analyse der sekundären Organkomplikationen bestätigte die maximale Schwere der akuten nekrotisierenden Pankreatitis im vorliegenden Patientenkollektiv. Pulmonale Komplikationen in Form einer Pneumonie konnten in etwa 40 %, ein akutes Nierenversagen bei annähernd 65 % der Fälle beobachtet werden. Organersatzverfahren in Form einer Beatmung waren bei fast 95 % notwendig, dialysepflichtig wurden etwas mehr als die Hälfte der Patienten und eine Transfusion aufgrund einer Knochenmarksdysfunktion erhielten ebenfalls fast 95 % der Patienten.

Diese Ergebnisse decken sich mit der Studienlage, wonach eine Pankreatitis-assoziierte Sepsis nicht selten mit Schockzuständen, intravasalem Volumenmangel sowie respiratorischer und renaler Insuffizienz assoziiert ist. Infarkttypische EKG-Veränderungen sind zwar häufig, eigentliche kardiale Komplikationen wie Perikardergüsse oder Herzbeutelentzündungen werden jedoch als äußerst selten in



Verbindung mit der akuten nekrotisierenden Pankreatitis gebracht. Dies deckt sich wiederum mit dem Kollektiv dieser Studie, in dem neben der als Einschlusskriterium postulierten kardiozirkulatorischen Dysfunktion kein Patient mit sonstiger kardialer Sekundärkomplikation im Sinne eines Infarktes oder Perikardergusses beobachtet wurde. Systemische Komplikationen beeinflussen den Verlauf der akuten Pankreatitis entscheidend und gelten somit als signifikanter Faktor für die hohe Mortalität der akuten nekrotisierenden Pankreatitis (Beger et al. 1997, Besselink et al. 2009, Bradley 1993).

Nach Auswertung der unterschiedlichen chirurgischen Therapiemaßnahmen im Gesamtkollektiv erhielten 69,6 % der Patienten eine alleinige Nekrosektomie ohne Eingriff am Kolon. Im Rahmen der chirurgischen Fokussanierung mussten sich 16,1 % der Patienten einer Kolektomie und 14,3 % einer Kolonteilresektion unterziehen. Bei vergleichbarem Patientengut wurde in Homburg bei 24,3 % der Patienten eine Kolektomie durchgeführt. Die Recherche und nachfolgende Selektion konnte hingegen im Göttinger Kollektiv keinen kolektomierten Patienten mit einer schweren Form der akuten nekrotisierenden Pankreatitis herausfiltern, was bestätigt, dass das Konzept der zusätzlichen Kolektomie in der Therapie der akuten nekrotisierenden Pankreatitis in Göttingen nicht etabliert ist. Die Analyse zeigte ebenfalls, dass die Homburger Patienten im Durchschnitt häufiger operiert wurden als die Göttinger Patienten. Der Grund für die häufigeren Operationen der Patienten in Homburg kann letztlich anhand der vorliegenden Akten nicht genau rekonstruiert werden. Insbesondere der Grund für die deutlich höhere Zahl an Eingriffen in Homburg im Vergleich zu Göttingen sowie die Indikation für ein gegebenenfalls aggressives Management in Form einer Kolektomie lassen sich retrospektiv nicht analysieren. Die höhere Anzahl an Operationen könnte sowohl Ausdruck einer initial zurückhaltenden und schonenden chirurgischen Herangehensweise sein, es kann jedoch auch hypothetisiert werden, dass trotz der statistisch gegebenen Vergleichbarkeit der Kollektive die Homburger Patienten deutlich kränker waren als die Göttinger Patienten und deshalb öfter chirurgischer Maßnahmen bedurften.

Übereinstimmend mit der Studienlage ergab sich im vorliegenden Gesamtkollektiv eine Krankenhausmortalität von 50 %, im Homburger Grundkollektiv verstarben 48,6 %, im Göttinger Grundkollektiv lag die Krankenhaussterblichkeit bei 52,6 % (Bank et al. 2002).

Für diese minimalen Unterschiede der Teilkollektive könnten patienteneigene Faktoren wie beispielsweise chronische Vorerkrankungen, wie sie beim APACHE-Score zur Risikoeinschätzung erhoben werden, eine Rolle spielen. Dieser war der retrospektiven Analyse aufgrund nicht verfügbarer Parameter jedoch nicht zu ermitteln, sodass über etwaige Unterschiede bezüglich des APACHE-Scores keine Aussagen getroffen werden können.

Die Subgruppenauswertung, die den Einfluss der verschiedenen chirurgischen Therapiekonzepte zentrumsübergreifend analysieren sollte, zeigte, dass die Krankenhausmortalität der Patienten ohne

Koloneingriff bei 56,4 %, bei Patienten mit Kolektomie nur bei 33,3 % lag. Aufgrund der geringen Fallzahl ist jedoch eine aus diesem Ergebnis resultierende Beurteilung zunächst wenig aussagekräftig, der Unterschied erreichte zudem in der statistischen Analyse keine Signifikanz. Ferner ist über die Ausgangslage der Patienten und die Schwere der Erkrankung aufgrund des nicht vorliegenden APACHE-Scores keine Aussage möglich.

Dennoch stellt die aus dieser Analyse gewonnene Aussage einer deutlichen Reduktion der Krankenhausmortalität nach Kolektomie zunächst einen tendenziell für diese Therapieoption sprechenden Faktor dar.

Bei der allgemeinen Diskussion über Vorteile einer zusätzlichen Kolektomie dürfen jedoch Folgezustände eines aggressiven chirurgischen Vorgehens nicht außer Acht gelassen werden. Postoperative Komplikationen wie eine gestörte Wundheilung, Blutungen, Anastomosen-Insuffizienz nach Kontinuitätswiederherstellung, Enterostomie-assoziierte Probleme und die Ausbildung eines postoperativen Ileus haben einen erheblichen Einfluss auf die Prognose der Patienten (Smith et al. 2004). Sie werden bei elektiv operierten Patienten ohne Pankreatitis-assoziierte, septische sekundäre Organdysfunktionen und Mikrozirkulationsstörungen mit einer Häufigkeit von bis zu 11 % beschrieben und haben eine Steigerung von Morbidität und Mortalität zur Folge (Daams et al. 2013, Kirchoff et al. 2010). Insofern ist der Einfluss dieser Komplikationen bei Patienten mit schwerer akuter nekrotisierender Pankreatitis und den hiermit assoziierten systemischen Komplikationen und per se deutlich erhöhter Morbiditätsrate ein relevanter Risikofaktor für das Resultat des Patienten. Postoperative Komplikationen können bis zu einer 4-fachen Verlängerung der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation führen. Wie in den USA errechnet wurde, zieht allein jede pulmonale Komplikation Extrakosten von 52.000 US-Dollar nach sich (Siewert 2009). Dies wirft die Frage auf, ob komplikationsgefährdete Patienten erkennbar wären und somit gar nicht erst der Gefährdung eines solchen Eingriffs ausgesetzt werden sollten. Das American College of Surgery veröffentlichte dazu 2009 ein Modell zur besseren präoperativen Risikokalkulierung der Patienten, das hierzulande jedoch noch nicht in die tägliche klinische Routine integriert ist (Cohen et al. 2009).

Ferner stellen Langzeitprobleme wie Narbenhernien, Fisteln oder das lebenslange Vorhandensein von Enterostomien nicht nur physische, sondern auch psychische Belastungen für die Betroffenen und auch für deren Angehörige dar (Murray et al. 2011, Schloricke et al. 2012).

So stellt sich die Frage, inwiefern lebensverlängernde Maßnahmen in Form eines radikal chirurgischen Vorgehens die Lebensqualität der Patienten so weit einschränken, dass aus ethischer Sicht von einem solchen Eingriff abzuraten wäre. Dem sicherlich gegenüberzustellen ist, dass - vor dem Hintergrund des erklärten Patientenwillens - lebensrettende Maßnahmen in jedem Falle als prioritär angesehen werden.

Trotz eventuell nachfolgender Einschränkung in der Lebensqualität der Patienten ist das primäre Ziel das Überleben des Patienten. Der Erfolg einer Therapie der komplizierten akuten nekrotisierenden Pankreatitis wird, wie letztlich bei jeder Therapie, primär am Überleben der Patienten gemessen. Die Frage der Ethik rückt hierbei in den Hintergrund (Winter Gasparoto et al. 2015).

Die Krankenhausverweildauer lag im Gesamtkollektiv durchschnittlich bei etwa 70 Tagen, wobei die Verweildauer der Patienten auf der Intensivstation etwa Zweidrittel der Zeit davon ausmachte.

Beim Vergleich der Teilkollektive zeigte sich, dass die Homburger Patienten im Durchschnitt circa zwei Wochen länger im Krankenhaus blieben als die Göttinger Patienten. Dieses Ergebnis kann sicherlich mit dem chirurgischen Therapiekonzept des jeweiligen Universitätsklinikums in Zusammenhang gesehen werden. Denn wie weiterhin im ersten Subgruppenvergleich demonstriert werden konnte, lag die Krankenhausverweildauer derer, die einer Kolektomie unterzogen worden waren, 25 Tage höher als bei Patienten ohne Eingriff am Kolon. Bei isolierter Analyse der überlebenden Patienten fiel das Ergebnis noch deutlicher aus. Die Krankenhausverweildauer der kolektomierten Patienten war hier fast doppelt so hoch wie die der nicht kolektomierten Patienten. Die isolierte Auswertung der Patienten, die innerhalb ihres Krankenhausaufenthaltes verstarben, zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede. Kolektomierte Patienten verstarben durchschnittlich nach etwa 4 Wochen, Patienten ohne Koloneingriff überlebten doppelt so lange und Patienten mit Kolonteilresektion wiesen mit ungefähr 24 Wochen die weitaus längste Krankenhausverweildauer bzw. Überlebenszeit im Krankenhaus auf. Es wurde letzten Endes also deutlich, dass die Krankenhausverweildauer der Patienten ohne Kolektomie etwa bei 60 Tagen lag unabhängig davon, ob sie überlebten oder während des Krankenhausaufenthaltes verstarben. Die kolektomierten Patienten, die verstarben, taten dies bereits nach 27 Tagen, während diejenigen Patienten, die die Erkrankung überlebten, mit 116 Tagen die weitaus längste Krankenhausverweildauer zeigten.

Diese Zahlen können den Effekt der Kolektomie in Bezug auf die Krankenhausverweildauer letztlich nicht belegen. Aufgrund der zu geringen Fallzahlen ist eine Unterscheidung, ob die Patienten, die kolektomiert werden mussten, tatsächlich infolge der Kolektomie einen verlängerten Krankenhausaufenthalt hatten, und ob die erhöhte Anzahl an Re-Operationen ebenfalls der Kolektomie geschuldet war, nicht möglich. Ebenso ist durchaus denkbar, dass nur die sehr kritisch erkrankten Patienten mit ausgedehntesten Nekrosen und Arrosion des Mesocolon transversum oder gar des Kolons selbst einer Kolektomie unterzogen wurden, um eine effektive Sanierung des die Kontamination der Nekrosen unterhaltenden Fokus zu erzielen. Somit wäre aufgrund der schlechteren Ausgangslage des jeweils betroffenen Patienten per se ein längerer intensivmedizinischer Therapiebedarf und komplikationsträchtiger Verlauf denkbar. Auch wenn die vorliegenden retrospektiv erhobenen Daten

diese These nicht beweisen können, so muss doch retrospektiv aufgrund der zur Verfügung stehenden OP-Berichte angenommen werden, dass insbesondere diejenigen Patienten kolektomiert wurden, die maximal kritisch erkrankt waren und bei denen eine radikale und effektive Sanierung angestrebt war. Aufgrund der schlechten Ausgangslage und der Schwere der Erkrankung der Patienten sind die verlängerte Krankenhaus- und Intensivverweildauer eher vor diesem Hintergrund als vor dem Hintergrund der Kolektomie zu sehen.

In Anbetracht der beobachteten Unterschiede gilt es, auch gesundheitsökonomische Faktoren in die Diskussion mit einzubringen. So führen verlängerte Krankenhausaufenthalte, insbesondere auf der Intensivstation, zu einem massiven Anstieg der Behandlungskosten. Die Intensivmedizin verursacht bei einem Anteil von 5 % der Krankenhausbetten einen Anteil von 20 % an den Krankenhauskosten (Martin 1998). Große Erfolge auf dem Gebiet der Intensivmedizin haben in den letzten Jahren dazu geführt, dass immer mehr Patienten ausgedehnten operativen Eingriffen unterzogen werden können, welche jedoch häufig mit einem langwierigen Aufenthalt auf einer Intensivstation verbunden sind. Die Frage der langfristigen Finanzierbarkeit dieses Fortschritts ist momentan Gegenstand vieler Diskussionen.

Die Subgruppenanalysen, die den Stellenwert des Zeitpunktes der Kolektomie untersuchten, zeigten eine Tendenz zugunsten eines verbesserten Ergebnisses der Patienten, sofern die Kolektomie frühzeitig durchgeführt wurde. Aufgrund zu geringer Fallzahlen erreichen die Unterschiede dieser Analyse jedoch keine statistische Signifikanz und sind nicht als sehr robust anzusehen. Dennoch kann aufgrund der vorliegenden Daten spekuliert werden, dass durch eine frühzeitige Kolektomie, welche idealerweise im Rahmen des Ersteingriffs durchgeführt wird, die Pathophysiologie der komplizierten akuten nekrotisierenden Pankreatitis durchbrochen werden kann. Dies spiegeln die deutlich reduzierten Krankenaus- sowie 30- und 90-Tagesmortalitäten wider. Weiterhin konnte bei den frühzeitig kolektomierten Patienten eine deutliche Reduktion der Gesamtverweildauer im Krankenhaus sowie auf Intensivstation beobachtet werden. Somit geben die Daten einen ersten Hinweis, dass die chirurgische Entfernung der die bakterielle Superinfektion der Nekrosen unterhaltenden Quelle durch eine Kolektomie für den betroffenen Patienten vorteilhaft sein könnte. Auf pathophysiologischer Ebene könnte die Kolektomie zu einer Verhinderung einer fortgesetzten Superinfektion der Pankreasnekrosen sowie der persistierenden Endotoxinämie führen. Folge der durchbrochenen Endotoxinämie wären im Wesentlichen eine Unterbrechung der systemischen Hyperinflammation sowie eine Stabilisierung der Mikrozirkulation, welche im Rahmen einer Sepsis bekanntermaßen massiv gestört ist (De Backer et al. 2014, Hernandez et al. 2013, Lundy und Trzeciak 2011). Die aus der rekonstituierten Mikrozirkulation resultierende suffiziente Oxygenierung des Gewebes und die wiederhergestellte intrazelluläre Sauerstoffutilisation verhindern das Entstehen weiterer Pankreasnekrosen und führen systemisch zu

einer Stabilisierung der septischen kardiozirkulatorischen und pulmonalen Insuffizienz, die die häufigsten sekundären Organkomplikationen des vorliegenden Kollektivs darstellten (Cohen und Hollenberg 2001, Gutierrez et al. 1989, Morisaki und Sibbald 2004).

Eine abschließende Auswertung, in der zentrumsübergreifend der Stellenwert der Kolektomie dargestellt werden sollte, ergab, dass die kolektomierten Homburger Patienten die niedrigste Krankenhausmortalität aufwiesen (33 %). Die Homburger Patienten ohne Kolektomie zeigten hingegen ähnlich den Göttinger Patienten, von denen ebenfalls kein Patient kolektomiert worden war, eine Krankenhausmortalität von etwa 53 %. Ob in Homburg die Ausgangslage der Patienten die Entscheidungsfindung einer zusätzlichen Kolektomie beeinflusste und eventuell schwerer Erkrankten dieser zusätzliche Eingriff einer Kolektomie nicht zugemutet wurde, lässt sich aufgrund der verfügbaren Daten nicht evaluieren. Ebenso wäre es denkbar, dass Patienten mit einer Kolektomie ein anderes postoperatives Intensivmanagement zuteil wurde, welches das veränderte Outcome erklären könnte.

Einen weiteren Diskussionspunkt stellt die Vergleichbarkeit der beiden Teilkollektive, Homburg/Saar und Göttingen, dar. Beide Teilkollektive wurden in verschiedenen Zeiträumen therapiert. Während in Homburg auf Patientendaten im Zeitraum von 2002 bis 2012 zurückgegriffen werden konnte, wurden in Göttingen nur Patientendaten des Zeitraumes von 2008 bis 2012 analysiert. Dies beinhaltet die Möglichkeit, dass sich im Homburger Kollektiv auch Patienten befinden, die nach älteren Standards der Intensivtherapie behandelt wurden. Gerade das intensivmedizinische Management der letzten Jahre hat mit der Etablierung differenzierter Beatmungskonzepte, der Entwicklung neuer anti-infektiver Substanzen und moderner Sepsis-Therapiealgorithmen enorme Fortschritte erzielt, sodass aufgrund des langen Rekrutierungszeitraums im Homburger Kollektiv eine interne Inhomogenität bestehen könnte.

Bei der Interpretation der Subgruppenanalysen der verschiedenen Therapieoptionen ist zudem als kritisch anzumerken, dass es sich bei den Vergleichskollektiven um unterschiedlich große Fallzahlen handelte. Aufgrund der insgesamt geringen Fallzahlen, insbesondere der kolektomierten Patienten, gestaltete sich eine statistisch robuste Beurteilung der Kolektomie und deren Einfluss auf das Outcome der Patienten als außerordentlich schwierig und eine Interpretation der Ergebnisse als wenig aussagekräftig. Alleine um bei dem beobachteten Unterschied der Krankenhausmortalität eine statistische Power von 0,8 zu erzielen, wäre ein Kollektiv von über 100 Patienten erforderlich. Aufgrund der sehr engen Einschlusskriterien war ein solches Kollektiv im Rahmen der aktuellen Studie jedoch retrospektiv nicht zu rekrutieren. Eine weitere methodologische Einschränkung der Studie ist die Tatsache, dass das Konzept der Kolektomie in Göttingen nicht etabliert ist. Es bestand somit keine

Möglichkeit, das Therapiekonzept der zusätzlichen Kolektomie bei akuter nekrotisierender Pankreatitis zentrumsübergreifend miteinander zu vergleichen, sondern lediglich einen Vergleich der beiden Zentren und der jeweilig dort etablierten Therapiekonzepte vorzunehmen.

Da es sich um eine retrospektive Auswertung digitalisierter bzw. papierbasierter Patientenakten handelt, ergeben sich einige weitere Einschränkungen bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse. Retrospektive Analysen können nur Aussagen mit einem geringen Evidenzgrad treffen, da Selektionsfehler der Patienten zu Verzerrungen des Studienresultates führen können. Um schlussendlich die Frage eines möglichen Benefits für Patienten mit akuter nekrotisierender Pankreatitis durch eine zusätzliche Kolektomie endgültig zu klären, bedarf es einer kontrolliert durchgeführten randomisierten prospektiven Studie. Diese ist jedoch aufgrund der nur sehr geringen Fallzahlen an Patienten mit einer komplizierten akuten nekrotisierenden Pankreatitis sowie der methodologisch erforderlichen ethischen Implikationen, d.h. einem Patienten gegebenenfalls eine erforderliche Kolektomie aus Studiengründen vorzuenthalten, nicht realisierbar. Erschwerend kommt hinzu, dass die Qualität einer retrospektiven Analyse sehr stark von der Gewissenhaftigkeit und Ausführlichkeit der Aktenokumentation sowie der korrekten Datenaufbewahrung und -verfügbarkeit abhängig ist. So ist eine retrospektive Datenanalyse nur so gut wie die Dokumentation, auf die sie gestützt ist. Eine Überprüfung der Richtigkeit ist im Nachhinein nicht möglich. Überdies wäre eine umfangreichere Dokumentation bei der Erfassung von Komplikationen und Organersatzverfahren vorteilhaft gewesen. So konnte bei der Datenerhebung nicht differenziert werden, ob es sich um eine sekundäre Organkomplikation der akuten nekrotisierenden Pankreatitis oder um eine Komplikation der Erkrankung selbst oder gar um eine Folgekomplikation der Operation handelte. Zudem war die uns vorliegende Datendokumentation einiger Parameter wie beispielsweise der ätiologischen Faktoren oder auch der postoperativen Komplikationen lückenhaft, was die Aussagekraft dieser Parameter weiterhin schmälert.

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass die vorliegenden Daten eine tendenzielle, aber statistisch nicht signifikant niedrigere Mortalität bei Patienten mit einer komplizierten akuten nekrotisierenden Pankreatitis, welche im Rahmen ihrer Behandlung einer Kolektomie zugeführt wurden, demonstrierten. Insbesondere eine frühzeitig durchgeführte Kolektomie scheint für die betroffenen Patienten im Hinblick auf das Mortalitätsrisiko sowie die Verweildauern auf Intensivstation und im Krankenhaus von Vorteil zu sein.

Das zur Verfügung stehende Kollektiv ist jedoch zu klein, um eine generelle Empfehlung daraus abzuleiten, dass durch eine zusätzliche Resektion des Kolons bei der Therapie der akuten nekrotisierenden Pankreatitis das Outcome der Patienten positiv beeinflusst werden kann.

Nichtsdestoweniger können Kolektomien im Einzelfall als Individualentscheidungen erforderlich werden, wobei aufgrund der vorliegenden Daten in diesem Fall eine möglichst frühzeitige Kolektomie, idealerweise im Rahmen des ersten stattfindenden chirurgischen Eingriffs, zu favorisieren wäre.

## 5 Zusammenfassung

Die akute nekrotisierende Pankreatitis ist ein Krankheitsbild mit steigender Inzidenz. Trotz Verbesserungen in Diagnostik, intensivmedizinischer Therapie sowie fortgeschrittener chirurgischer Techniken in den letzten Jahrzehnten bleibt die Letalität hoch. Insbesondere die Superinfektion der Nekrosen mit konsekutiv systemischen Komplikationen führt zu sekundären Organschäden bis hin zum Multiorganversagen. Als Quelle der bakteriellen Kontamination wird das Kolon angesehen.

Ziel dieser Studie war es, retrospektiv unterschiedliche Konzepte des chirurgischen Managements der akuten nekrotisierenden Pankreatitis an zwei deutschen Universitätskliniken, dem Universitätsklinikum des Saarlandes sowie der Universitätsmedizin Göttingen, miteinander zu vergleichen. Dabei wurden anamnestische und perioperative Daten derjenigen Patienten, die im Zeitraum 2002 bis 2012 aufgrund einer komplizierten akuten nekrotisierenden Pankreatitis therapiert wurden und einer operativen und intensivmedizinischen Behandlung bedurften, erfasst und bezüglich der operativen Therapie und objektiver Parameter analysiert.

Insgesamt wurden 56 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug  $57,2 \pm 14,9$  Jahre. Es bestand kein relevanter Unterschied zwischen den Kollektiven aus Homburg/Saar und Göttingen. Die Pankreatitiden waren im Wesentlichen biliär, post-interventionell und äthyltoxisch bedingt. Die Krankenhausmortalität im Gesamtkollektiv betrug 50 %, die 30- und 90-Tages-Mortalitäten betragen 21,4 % bzw. 35,7 % bei einer Gesamtverweildauer von  $70,5 \pm 57,0$  Tagen. Die Subgruppenanalysen zeigten, dass Patienten nach Kolektomie ( $n=9$ ) eine deutlich reduzierte Krankenhaus-Mortalität im Vergleich zu nicht-kolektomierten Patienten ( $n=47$ ) aufwiesen (33 % vs. 53,2 %), wobei die Krankenhausverweil- und Intensivverweildauern kolektomierter Patienten länger waren ( $86,6 \pm 54,3$  d vs.  $67,3 \pm 57,6$  d, bzw.  $52,9 \pm 23,7$  d vs.  $45,6 \pm 49,3$  d). Die Durchführung der Kolektomie im Rahmen des ersten erforderlichen chirurgischen Eingriffs führte zu einer deutlichen Reduktion der Krankenhaus- bzw. 30-Tages- und 90-Tages-Mortalität. Der Zeitpunkt der Kolektomie nach stationärer Aufnahme bzw. nach Diagnosestellung hingegen war für das Resultat der Patienten nicht entscheidend. Bei Vergleich der nicht-kolektomierten Patienten an beiden Zentren konnten keine Unterschiede bezüglich der Krankenhaus-, 30-Tages- und 90-Tages-Mortalitäten sowie der Gesamt- und Intensivverweildauern gezeigt werden.

Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich abschließend sagen, dass für Patienten mit komplizierter akuter nekrotisierender Pankreatitis ein möglicher Benefit durch eine frühzeitige Kolektomie gezeigt werden konnte. Diese Ergebnisse verfügen jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen über eine geringe statistische Aussagekraft und dürfen daher nicht als endgültige Therapieempfehlung aufgefasst werden.



## 6 Literaturverzeichnis

- Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ (2002): Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 97, 2255-2262
- Adams DB, Davis BR, Anderson MC (1994): Colonic complications of pancreatitis. *The American surgeon* 60, 44-49
- Amano H, Takada T, Isaji S, Takeyama Y, Hirata K, Yoshida M, Mayumi T, Yamanouchi E, Gabata T, Kadoya M (2010): Therapeutic intervention and surgery of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 17, 53-59
- Amelsberg A, Fölsch UR (1997): Komplikationen bei der endoskopischen Papillotomie. *Z Gastroenterol* 35, 1111-111435
- Ando T, Tsuyuguchi T, Okugawa T, Saito M, Ishihara T, Yamaguchi T, Saisho H (2003): Risk factors for recurrent bile duct stones after endoscopic papillotomy. *Gut* 52, 116-121
- Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, Jeanmart J, Zalcmann M, Van Gansbeke D, Deviere J (2004): Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 126, 715-723
- Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, Geskus RB, Besselink MG, Bollen TL, van Eijck CH, Fockens P, Hazebroek EJ, Nijmeijer RM (2012): Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA* 307, 1053-1061
- Balthazar EJ (2002): Complications of acute pancreatitis: clinical and CT evaluation. *Radiol Clin North Am* 40, 1211-1227
- Bank S, Singh P, Pooran N, Stark B (2002): Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years. *J Clin Gastroenterol* 35, 50-60
- Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of G (2006): Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 101, 2379-2400
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS, Acute Pancreatitis Classification Working G (2013): Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 62, 102-111
- Bausch D, Wellner U, Kahl S, Kuesters S, Richter-Schrag HJ, Utzolino S, Hopt UT, Keck T, Fischer A (2012): Minimally invasive operations for acute necrotizing pancreatitis: comparison of minimally invasive retroperitoneal necrosectomy with endoscopic transgastric necrosectomy. *Surgery* 152, S128-134
- Beger HG, Bittner R, Block S, Buchler M (1986): Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 91, 433-438

- Beger HG, Büchler M, Bittner R, Block S, Nevalainen T, Roscher R (1988): Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis. *Br. J. Surg.* 75, 207-212
- Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U (1997): Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 21, 130-135
- Bengmark S (1998): Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut* 42, 2-7
- Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ (2008): Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 371, 651-659
- Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, Schaapherder AF, Gooszen HG, Dutch Acute Pancreatitis Study G (2009): Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 96, 267-273
- Besselink MG, van Santvoort HC, Freeman M, Gardner T (2013): IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 13, e1-15
- Bradley EL, 3rd (1993): A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 128, 586-590
- Brown A, Orav J, Banks PA (2000): Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 20, 367-372
- Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA (2002): Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology* 2, 104-107
- Büchler MW, Gloor B, Muller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W (2000): Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 232, 619-626
- Cohen ES, Hollenberg SM (2001): Tissue oxygenation and sepsis. *Crit Care Med* 29, 1479-1480
- Cohen ME, Bilimoria KY, Ko CY, Hall BL (2009): Development of an American College of Surgeons National Surgery Quality Improvement Program: morbidity and mortality risk calculator for colorectal surgery. *J Am Coll Surg* 208, 1009-1016
- Connor S, Alexakis N, Raraty MG, Ghaneh P, Evans J, Hughes M, Garvey CJ, Sutton R, Neoptolemos JP (2005): Early and late complications after pancreatic necrosectomy. *Surgery* 137, 499-505
- Daams F, Luyer M, Lange JF (2013): Colorectal anastomotic leakage: aspects of prevention, detection and treatment. *World J Gastroenterol* 19, 2293-2297
- De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent JL (2014): Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence* 5, 73-79
- Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, Modlin I (1999): Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 25, 195-210

- Doberneck RC (1989): Intestinal fistula complicating necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 158, 581-583; discussion 583-584
- Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, Imrie CW (2005): A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 100, 432-439
- Fagenholz PJ, Fernandez-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA, Jr. (2007): Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas* 35, 302-307
- Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, Mostafavi A, McGrath D, Warshaw AL (1998): Debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 228, 676-684
- Forsmark CE, Baillie J, Practice AGAIC, Economics C, Board AGAIG (2007): AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 132, 2022-2044
- Fritz S, Hackert T, Hartwig W, Rossmannith F, Strobel O, Schneider L, Will-Schweiger K, Kommerell M, Buchler MW, Werner J (2010): Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *Am J Surg* 200, 111-117
- Garg PK, Tandon RK, Madan K (2007): Is biliary microlithiasis a significant cause of idiopathic recurrent acute pancreatitis? A long-term follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5, 75-79
- Guarner F, Malagelada JR (2003): Gut flora in health and disease. *Lancet* 361, 512-519
- Gumaste VV, Roditis N, Mehta D, Dave PB (1993): Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 88, 2051-2055
- Gupta K, Wu B (2010): In the clinic. Acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 153, 51-55; 516
- Gurusamy KS, Farouk M, Tweedie JH (2005): UK guidelines for management of acute pancreatitis: is it time to change? *Gut* 54, 1344-1345
- Gutierrez G, Lund N, Bryan-Brown CW (1989): Cellular oxygen utilization during multiple organ failure. *Crit Care Clin* 5, 271-287
- Gutierrez-Jimenez AA, Castro-Jimenez E, Lagunes-Cordoba R (2014): [Total serum calcium and corrected calcium as severity predictors in acute pancreatitis]. *Rev Gastroenterol Mex* 79, 13-21
- Hernandez G, Bruhn A, Ince C (2013): Microcirculation in sepsis: new perspectives. *Curr Vasc Pharmacol* 11, 161-169
- Isaji S, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M, Hirota M, Kimura Y, Takeda K (2006): JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: surgical management. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 13, 48-55
- Isenmann R, Beger HG (1999): Natural history of acute pancreatitis and the role of infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 13, 291-301

- Ilsenmann R, Schwarz M, Rau B, Trautmann M, Schober W, Beger HG (2002): Characteristics of infection with *Candida* species in patients with necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 26, 372-376
- Jakobs R, Adamek MU, von Bubnoff AC, Riemann JF (2000): Buprenorphine or procaine for pain relief in acute pancreatitis. A prospective randomized study. *Scand J Gastroenterol* 35, 1319-1323
- Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, McMahon MJ, Neoptolemos JP, McKay C, Toh SK, Skaife P, Leeder PC, Wilson P (2001): Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut* 48, 62-69
- Kahl S, Zimmermann S, Pross M, Schulz HU, Schmidt U, Malfertheiner P (2004): Procaine hydrochloride fails to relieve pain in patients with acute pancreatitis. *Digestion* 69, 5-9
- Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, Dixit VK (2013): Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB Surg* 2013, 367581
- Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M, Hirota M, Takeda K, Isaji S (2006): JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: treatment of gallstone-induced acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 13, 56-60
- Kirchhoff P, Clavien PA, Hahnloser D (2010): Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. *Patient Saf Surg* 4, 5
- Kriwanek S, Armbruster C, Beckerhinn P, Dittrich K (1994): Prognostic factors for survival in colonic perforation. *Int J Colorectal Dis* 9, 158-162
- Kriwanek S, Armbruster C, Beckerhinn P, Dittrich K, Redl E (1996): Improved results after aggressive treatment of colonic involvement in necrotizing pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 43, 1627-1632
- Kriwanek S, Gschwantler M, Beckerhinn P, Armbruster C, Roka R (1999): Complications after surgery for necrotising pancreatitis: risk factors and prognosis. *Eur J Surg* 165, 952-957
- Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kempainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H (2001): Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 88, 222-227
- Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Lehnick D (1999): Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut* 44, 542-544
- Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB (2001a): Acute pancreatitis: does gender matter? *Dig Dis Sci* 46, 2470-2474
- Lankisch PG, Blum T, Bruns A, Droge M, Brinkmann G, Struckmann K, Nauck M, Maisonneuve P, Lowenfels AB (2001b): Has blood glucose level measured on admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value? *Pancreatology* 1, 224-229
- Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB (2002): Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County. A study in a defined German population. *Pancreatology* 2, 469-477

- Lukash WM (1967): Complications of acute pancreatitis. Unusual sequelae in 100 cases. Arch Surg 94, 848-852
- Lundy DJ, Trzeciak S (2011): Microcirculatory dysfunction in sepsis. Crit Care Nurs Clin North Am 23, 67-77
- Martin E (1998): Sind Fortschritte in der Intensivmedizin noch finanzierbar. J Anästhesi 2, 1-9
- Menger MD, Plusczyk T, Vollmar B (2001): Microcirculatory derangements in acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 8, 187-194
- Mier J, Leon EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R (1997): Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. Am J Surg 173, 71-75
- Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J (2003): Pancreatitis. Lancet 361, 1447-1455
- Morisaki H, Sibbald WJ (2004): Tissue oxygen delivery and the microcirculation. Crit Care Clin 20, 213-223
- Mossner J (2011): Update lecture: benign diseases of the exocrine pancreas. Dig Dis 29 Suppl 1, 9-16
- Muller CA, Uhl W, Printzen G, Gloor B, Bischofberger H, Tcholakov O, Buchler MW (2000): Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. Gut 46, 233-238
- Munoz-Bongrand N, Panis Y, Soyer P, Riche F, Laisne MJ, Boudiaf M, Valleur P (2001): Serial computed tomography is rarely necessary in patients with acute pancreatitis: a prospective study in 102 patients. J Am Coll Surg 193, 146-152
- Murray BW, CIPHER DJ, Pham T, Anthony T (2011): The impact of surgical site infection on the development of incisional hernia and small bowel obstruction in colorectal surgery. Am J Surg 202, 558-560
- Nagpal AP, Soni H, Haribhakti S (2015): Severe Colonic Complications requiring Sub-Total Colectomy in Acute Necrotizing Pancreatitis-A Retrospective Study of 8 Patients. Indian J Surg 77, 3-6
- Nealon WH, Bawduniak J, Walser EM (2004): Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. Ann Surg 239, 741-749; discussion 749-751
- Ney MV, Maluf-Filho F, Sakai P, Zilberstein B, Gama-Rodrigues J, Rosa H (2005): Echo-endoscopy versus endoscopic retrograde cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis: the influence of the size of the stone and diameter of the common bile duct. Arq Gastroenterol 42, 239-243
- Paye F, Rotman N, Radier C, Nouria R, Fagniez PL (1998): Percutaneous aspiration for bacteriological studies in patients with necrotizing pancreatitis. Br J Surg 85, 755-759
- Petrov MS, Uchugina AF, Kukosh MV (2008): Does endoscopic retrograde cholangiopancreatography reduce the risk of local pancreatic complications in acute pancreatitis? A systematic review and metaanalysis. Surg Endosc 22, 2338-2343

- Ranson JH (1982): Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 77, 633-638
- Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG (1997): The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 41, 832-840
- Rau B, Poch B, Gansauge F, Bauer A, Nussler AK, Nevalainen T, Schoenberg MH, Beger HG (2000): Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis: initiating event or mediator of tissue damage? *Ann Surg* 231, 352-360
- Runzi M, Layer P, Buchler MW, Beger HG, Ell C, Folsch UR, Goebell H, Hopt UT, Lankisch PG, Schmidt WE (2000): [The therapy of acute pancreatitis. General guidelines. Working group of the Society for Scientific-Medical Specialties]. *Z Gastroenterol* 38, 571-581
- Runzi M, Niebel W, Goebell H, Gerken G, Layer P (2005): Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses. *Pancreas* 30, 195-199
- Russell JC, Welch JP, Clark DG (1983): Colonic complications of acute pancreatitis and pancreatic abscess. *Am J Surg* 146, 558-564
- Sarr MG (2013): 2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. *Pol Arch Med Wewn* 123, 118-124
- Schloricke E, Zimmermann M, Hoffmann M, Laubert T, Nolde J, Hildebrand P, Bruch HP, Bouchard R (2012): [Surgical treatment and prognosis of rectovaginal fistulae according to their origin]. *Zentralbl Chir* 137, 390-395
- Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, Gangarosa LM, Ringel Y, Thiny MT, Russo MW, Sandler RS (2006): The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *Am J Gastroenterol* 101, 2128-2138
- Sharma VK, Howden CW (1999): Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 94, 3211-3214
- Sharma VK, Howden CW (2001): Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 22, 28-31
- Siewert JR (2009): [It is not the postoperative complication which is the problem, but how to deal with it!]. *Chirurg* 80, 767
- Smith RL, Bohl JK, McElearney ST, Friel CM, Barclay MM, Sawyer RG, Foley EF (2004): Wound infection after elective colorectal resection. *Ann Surg* 239, 599-605; discussion 605-597
- Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ (2008): Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 22, 45-63
- Staritz M (1988): Pharmacology of the sphincter of Oddi. *Endoscopy* 20 Suppl 1, 171-174
- Tenner S, Dubner H, Steinberg W (1994): Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 89, 1863-1866

- Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of G (2013): American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 108, 1400-1415; 1416
- Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, Carter R, Di Magno E, Banks PA, Whitcomb DC (2002): IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2, 565-573
- Van Minnen LP, Besselink MGH, Bosscha K, Van Leeuwen MS, Schipper MEI, Gooszen HG (2004): Colonic involvement in acute pancreatitis. A retrospective study of 16 patients. *Digestive surgery* 21, 33-38; discussion 39-40 %U
- van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Schaapherder AF, van Eijck CH, Bollen TL (2010): A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 362, 1491-1502
- Venneman NG, Buskens E, Besselink MG, Stads S, Go PM, Bosscha K, van Berge-Henegouwen GP, van Erpecum KJ (2005): Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol* 100, 2540-2550
- Villatoro E, Mulla M, Larvin M (2010): Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* CD002941
- Wang G-J, Gao C-F, Wei D, Wang C, Ding S-Q (2009): Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World journal of gastroenterology: WJG* 15, 1427-1430
- Werner J, Uhl W, Buchler MW (2003): Surgical Treatment of Acute Pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 6, 359-367
- Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Buchler MW (2005a): Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut* 54, 426-436
- Werner J, Hartwig W, Hackert T, Buchler MW (2005b): Surgery in the treatment of acute pancreatitis-open pancreatic necrosectomy. *Scand J Surg* 94, 130
- Widdison AL, Karanjia ND (1993): Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. *Br J Surg* 80, 148-154
- Widdison AL, Karanjia ND, Reber HA (1994): Routes of spread of pathogens into the pancreas in a feline model of acute pancreatitis. *Gut* 35, 1306-1310
- Winter Gasparoto RC, Racy Mde C, De Campos T (2015): Long-term outcomes after acute necrotizing pancreatitis: what happens to the pancreas and to the patient? *JOP* 16, 159-166
- Zhou J, Ke L, Tong Z, Li G, Li W, Li N, Li J (2015): Risk factors and outcome of Splanchnic venous thrombosis in patients with necrotizing acute pancreatitis. *Thromb Res* 135, 68-72

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ranson-Score (Ranson 1982) .....	7
Tabelle 2: IKPM der akuten nekrotisierenden Pankreatitis .....	15
Tabelle 3: Demographische Daten und Begleiterkrankungen des Gesamtkollektivs sowie der Teilkollektive aus Homburg/Saar und Göttingen .....	18
Tabelle 4: Ätiologie der Pankreatitis des Gesamtkollektivs sowie der Teilkollektive aus Homburg/Saar und Göttingen .....	19
Tabelle 5: Komplikationen und Organersatztherapie des Gesamtkollektivs sowie der Teilkollektive aus Homburg/Saar und Göttingen .....	20
Tabelle 6: Operative Therapiemaßnahmen des Gesamtkollektivs sowie der Teilkollektive aus Homburg/Saar und Göttingen .....	20
Tabelle 7: Perioperative Daten des Gesamtkollektivs sowie der Teilkollektive aus Homburg/Saar und Göttingen .....	21
Tabelle 8: Primäre Endpunkte: Krankenhausmortalität sowie 30- und 90-Tages-Mortalitäten des Gesamtkollektivs sowie der Teilkollektive aus Homburg/Saar und Göttingen .....	22
Tabelle 9: Sekundäre Endpunkte des Gesamtkollektivs sowie der Teilkollektive aus Homburg/Saar und Göttingen .....	22
Tabelle 10: Demographische Daten und Komorbiditäten. Subgruppenanalyse: Einfluss der verschiedenen chirurgischen Therapiekonzepte .....	23
Tabelle 11: Ätiologie. Subgruppenanalyse: Einfluss der verschiedenen chirurgischen Therapiekonzepte .....	24
Tabelle 12: Komplikationen und Organersatztherapie. Subgruppenanalyse: Einfluss der verschiedenen chirurgischen Therapiekonzepte .....	24
Tabelle 13: Primäre Endpunkte. Subgruppenanalyse: Einfluss der verschiedenen chirurgischen Therapiekonzepte .....	25
Tabelle 14: Sekundäre Endpunkte. Subgruppenanalyse: Einfluss der verschiedenen chirurgischen Therapiekonzepte .....	25
Tabelle 15: Primäre Endpunkte. Subgruppenanalyse: Einfluss eines Koloneingriffs .....	26
Tabelle 16: Sekundäre Endpunkte. Subgruppenanalyse: Einfluss eines Koloneingriffs .....	26
Tabelle 17: Primäre Endpunkte. Subgruppenanalyse: Radikales Vorgehen: Einfluss der Kolektomie ...	27



---

Tabelle 18: Sekundäre Endpunkte. Subgruppenanalyse: Radikales Vorgehen: Einfluss der Kolektomie .....	27
Tabelle 19: Primäre Endpunkte. Subgruppenanalyse: Auswirkung der Durchführung einer Kolektomie im Rahmen des Ersteingriffs .....	28
Tabelle 20: Sekundäre Endpunkte. Subgruppenanalyse: Auswirkung der Durchführung einer Kolektomie im Rahmen des Ersteingriffs .....	28
Tabelle 21: Primäre Endpunkte. Subgruppenanalyse 1: Stellenwert einer frühzeitigen Kolektomie .....	29
Tabelle 22: Sekundäre Endpunkte. Subgruppenanalyse 1: Stellenwert einer frühzeitigen Kolektomie ..	29
Tabelle 23: Primäre Endpunkte. Subgruppenanalyse 2: Stellenwert einer frühzeitigen Kolektomie .....	30
Tabelle 24: Sekundäre Endpunkte. Subgruppenanalyse 2: Stellenwert einer frühzeitigen Kolektomie ..	30
Tabelle 25: Primäre Endpunkte. Subgruppenanalyse 1: Zentrumsübergreifende Analyse des Stellenwertes der Kolektomie .....	31
Tabelle 26: Sekundäre Endpunkte. Subgruppenanalyse 1: Zentrumsübergreifende Analyse des Stellenwertes der Kolektomie .....	31
Tabelle 27: Primäre Endpunkte. Subgruppenanalyse 2: Zentrumsübergreifende Analyse des Stellenwertes der Kolektomie .....	32
Tabelle 28: Sekundäre Endpunkte. Subgruppenanalyse 2: Zentrumsübergreifende Analyse des Stellenwertes der Kolektomie .....	32

## 8 Publikationen

Ein Abstract (Vortrag) zu der Studie mit dem Titel „Management der komplizierten akuten nekrotisierenden Pankreatitis – Stellenwert einer aggressiven chirurgischen Therapie mit Kolektomie“ (Autoren: Jan E. Slotta, Marieke H. Thomsen, B. Michael Ghadimi, Otto Kollmar) wurde bei der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) für den Viszeralmedizin-Kongress 2015 in Leipzig vom 17.-20.9.2015 eingereicht.

Über die Annahme des Abstracts wurden die Autoren bisher noch nicht informiert.

## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Otto Kollmar für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die fachlichen Korrekturen und wertvollen Anregungen während der Durchführung dieser Arbeit. Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Otto Kollmar sowie Herrn Dr. Jan E. Slotta für die Hilfe bei der Erweiterung der Datenbank durch die bereits erfassten Patienten aus Homburg/Saar sowie der Bereitstellung der digitalen Intensivakten des Patientenkollektivs des Universitätsklinikums Homburg/Saar.

Herrn Dr. Jan E. Slotta möchte ich für die hervorragende Betreuung, die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten und seine ständige Hilfsbereitschaft sehr danken.

Nicht zuletzt gilt ein besonderer Dank Herrn Dr. Uwe Niederberger (CAU Kiel) für Korrekturen, Ideen und fachübergreifende Unterstützung bei der Verfassung dieser Arbeit.