

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. R.S. Croner, MA, FACS)
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität zu Magdeburg

**"Chirurgisches Outcome und mikrobielle Besiedelung standardisierter
Abstrichlokalisationen nach Pankreaskopfresektion (PPPD) bei
chronischer Pankreatitis und Pankreaskopfkarzinom"**

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität zu Magdeburg

von Max Grabowski
aus Wiesbaden
Magdeburg 2022

Dokumentationsblatt

Max Grabowski:

"Chirurgisches Outcome und mikrobielle Besiedelung standardisierter Abstrichlokalisationen nach Pankreaskopfresektion (PPPD) bei chronischer Pankreatitis und Pankreaskopfkarcinom"

2022 - 75 Seiten, 26 Tabellen, 7 Abbildungen, 128 Literaturverweise

Es wurde die These aufgestellt, dass Patienten mit Pankreaskopfkarcinom (CA) aufgrund der Schwere der Tumorerkrankung einen reduzierteren Allgemein- sowie Immunstatus als Patienten mit chronischer Pankreatitis (CP) aufweisen und sich dies im frühpostoperativen Outcome nach „Pylorus-erhaltender Pankreaskopfresektion nach Traverso-Longmire“ widerspiegelt, welcher Patienten beider Grunderkrankungen unterzogen wurden.

Mit dem Ziel der Eruiierung des Einflusses der unterschiedlichen Diagnosen wurde das postoperative Outcome aller konsekutiven Patienten, die der OP in einem definierten Untersuchungszeitraum an der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. unterzogen worden waren, erfasst und gegenüberstellend ausgewertet. Das Outcome wurde durch die allgemeine und spezielle Komplikationsrate als Parameter der postoperativen Morbidität, die Letalität, „Surgical Site Infections“ (SSI) und die mikrobielle Besiedelungsrate mit -spektrum charakterisiert.

Zwischen 2002-2015 wurden von 308 operierten Patienten $n=282$ Akten ausgewertet, davon 192 Fälle mit CA (68,1 %) und 90 Fälle mit CP (31,9 %). Die Grunderkrankung hatte mit Ausnahme von SSI, für die CA ein Risikofaktor war, keinen signifikanten Einfluss auf das frühpostoperative Outcome, Patienten mit CA hatten jedoch zusätzlich tendenziell höhere Besiedlungs- und allgemeine Komplikationsraten. Signifikante Risikofaktoren in der multivariaten Analyse waren außerdem das männliche Geschlecht für SSI und die mikrobielle Besiedelung sowie intraoperativ transfundierte Erythrozytenkonzentrate für die Letalität, die allgemeine und spezielle Komplikationsrate sowie operative Revisionen.

Damit wurde ein teils signifikanter, teils tendenzieller nachteiliger Einfluss der Grunderkrankung CA gegenüber der CP auf das frühpostoperative Outcome aufgezeigt, insbesondere im Hinblick auf SSI nach PPPD. Dieser Einfluss wird durch die internationale Literatur bekräftigt.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	6
1.1 Pankreaskarzinom	6
1.2 Chronische Pankreatitis.....	7
1.3 Operation nach Traverso-Longmire	8
1.3.1 Explorationsphase:	9
1.3.2 Resektionsphase:.....	10
1.3.3 Rekonstruktionsphase:.....	10
1.4 Mikrobielle Besiedelung und postoperative infektiöse Komplikationen	11
2 Zielsetzung	13
3 Material und Methoden.....	14
3.1 Studiendesign und Eckdaten	14
3.2 Patientenrecherche	15
3.3 Datenerfassung	15
3.3.1 Erfassung demografischer, Befund-, Diagnose-, Therapie- und Outcome-assoziiertes Daten	15
3.3.2 Erfassung mikrobiologischer Daten.....	18
3.3.3 Erfassung von onkochirurgischen Langzeitoutcome-Daten der Karzinompatienten.....	20
3.3 Statistische Datenauswertung.....	20
3.4 Rechtliche und ethische Aspekte	21
4 Ergebnisse	22
4.1 Basisdaten	22
4.2 Allgemeine Ergebnisse	24
4.2.1 Prä- und perioperative Daten.....	24
4.2.2 Frühpostoperatives Outcome	27
4.2.3 Univariate Analyse.....	29
4.2.4 Multivariate Analyse.....	32

4.3 Mikrobiologische Ergebnisse	34
4.3.1 Überblick über insgesamt nachgewiesene Erreger	34
4.3.2 Mikrobielle Besiedelung im Vergleich zwischen CA und CP.....	37
4.3.3 Univariate Analyse.....	41
4.3.4 Multivariate Analyse.....	43
4.4 Ergebnisse Karzinompatienten.....	45
4.4.1 Tumordaten deskriptiv	45
4.4.2 Langzeitüberleben	45
4.5 Übersichtstabellen Ergebnisse	48
5 Diskussion	50
5.1 Allgemein.....	50
5.2 Chronische Pankreatitis vs. Pankreaskopfkarzinom.....	52
5.3 Weitere Einflussfaktoren.....	53
5.4 Langzeit-onkochirurgisches Outcome	57
5.5 Methodenkritik.....	57
5.6 Fazit und Ausblick.....	59
6 Zusammenfassung.....	60
7 Literaturverzeichnis	61
8 Erklärung.....	70
9 Erklärung Straffreiheit	71
10 Danksagung.....	72
11 Lebenslauf.....	73
12 Anhang.....	74
12.1 Tabellenverzeichnis	74
12.2 Abbildungsverzeichnis.....	75

Abkürzungsverzeichnis

30-d-/Hosp.-Let.	30-d-/Hospitalletalität
Abb.	Abbildung
app.	appliziert
A.	Arteria
ASA	American Society of Anesthesiologists (Classification)
Bakt.	Bakterien
BMI	Body Mass Index
CA	Pankreaskopfkarzinom
CP	chronische Pankreatitis
CT	Computertomographie
DGE	„delayed gastric emptying“ (deutsch: Magenentleerungsstörung)
DM	Diabetes mellitus
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
EK	Erythrozytenkonzentrat
ERCP	Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie
Erkr.	Erkrankung
ESWL	extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
FOLFIRINOX	Kombination von 5-FU/Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin
intraop.	intraoperativ
ITS	Intensivstation
Komorb.	Komorbidität
Lokal.	Lokalisation
M.-W.-U-Test	U-Test nach Mann & Whitney
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n.s.	nicht signifikant
OP-	Operation(s)-
OR	Odds ratio
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
p.o.	postoperativ
PanIN	intraepitheliale pankreatische Neoplasie

PBD	„pre-operative biliary drainage“, deutsch: präoperative Gallenableitung
PD	Pankreatikoduodenektomie, nach Whipple oder Traverso-Longmire
POPF	„postoperative pancreatic fistula“ (deutsch: postoperative Pankreasfistel)
PPPD	Pylorus-erhaltende partielle Pankreatoduodenektomie nach Traverso-Longmire
präop.	präoperativ
Ref.	Referenzkategorie
spec.	species (deutsch: Spezies)
SS	„Surgical Site“
SSI	„Surgical Site Infection“
Tab.	Tabelle
V.	Vena
zusätzl.	zusätzlich
ZVK	Zentralvenenkatheter

1 Einleitung

1.1 Pankreaskarzinom

Unter einem Pankreaskarzinom versteht man eine bösartige Erkrankung eines spezifischen Gewebeanteils der Bauchspeicheldrüse epithelialen Ursprungs. In Deutschland erkrankten in den Jahren 2015 und 2016 jeweils etwa 18.400 Menschen an einem Pankreaskarzinom. Beide Geschlechter sind etwa gleich häufig betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei etwa 72 Jahren und bei Frauen bei 76 Jahren. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt für beide Geschlechter bei 9 %, die Erkrankung ist jeweils die vierthäufigste Krebstodesursache in Deutschland. Die Inzidenz der Erkrankungen ist seit den 1990er Jahren kontinuierlich leicht gestiegen.⁽¹⁾ Man geht davon aus, dass bis 2030 Pankreaskarzinome in den USA und Deutschland die zweithäufigste Krebstodesursache sein werden.^(2,3)

Die mit über 95 % aller malignen Erkrankungen des Pankreas am häufigsten vorkommenden Adenokarzinome entstehen aus Vorstufen des exokrinen Teils des Pankreas, diese nennt man intraepitheliale pankreatische Neoplasien (PanIN).⁽⁴⁾ Etwa 65 % aller Karzinome sitzen im Pankreaskopf, 15 % in Schwanz und Körper und die restlichen 20 % wachsen diffus.⁽⁵⁾

Zu den externen Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms zählen exzessiver Alkoholkonsum, Rauchen, die chronische Pankreatitis, Adipositas sowie Diabetes mellitus (DM) Typ 2.⁽⁶⁻⁹⁾ Des Weiteren gibt es verschiedene erbliche Syndrome und Erkrankungen, die das Risiko für ein Pankreaskarzinom erhöhen, unter anderem das Peutz-Jeghers-Syndrom, das FAMMM-Syndrom, die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) sowie die hereditäre Pankreatitis und das familiäre Pankreaskarzinom.^(4,10-12)

Das Pankreaskarzinom wird oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und tritt häufig mit Symptomen wie unspezifischen Bauch- und/oder Rückenschmerzen oder einem neu aufgetretenen Ikterus in Erscheinung. In der Diagnostik sind verschiedene bildgebende Verfahren geeignet: Sonografie, ERCP (in Kombination mit therapeutischer Intention), CT, MRT mit MRCP und/oder Endosonografie (je nach Befundsituation, Lokalisation, Vordiagnostik, Begleitbefunden, Klärungsbestreben, komplementär erforderlicher Bildgebung).^(4,13) Im Zuge des Stagings werden Patienten neben der TNM-/UICC-Klassifikation klinisch in drei Gruppen eingeteilt: resektable, borderline-resektable und nicht resektable Karzinome, Letztere werden nochmals in lokal fortgeschritten oder fernmetastasiert unterteilt.^(14,15) Borderline-Resektabilität bedeutet eine durch

z. B. lokale Adhärenz oder Infiltration von Gefäßen hinsichtlich der Möglichkeit einer erreichbaren Resektion mit sicher tumorfreiem Rand grenzwertige Situation, die ein individuelles (spezifisch patienten- und befund-bezogenes) und multidisziplinäres (-modales) Vorgehen erfordert, jedoch, wenn möglich, auch eine Resektion nach sich zieht.⁽¹⁶⁾ Aufgrund der oft späten Diagnose sind nur etwa 15-20 % der Befunde primär resektabel, 50 % sind bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung fernmetastasiert und etwa 30 % borderline-resektabel bzw. lokal fortgeschritten.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Die einzige Behandlungsmethode in potenziell kurativer Absicht ist die radikale, chirurgische Resektion des Tumors. Eine alleinige Chemo- oder Strahlentherapie ist als Heilungsmethode nicht geeignet.⁽²⁰⁾ Liegt ein operables Pankreaskopfkarcinom (CA) vor, empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie eine partielle Pankreatikoduodenektomie (PD), entweder in der klassischen Variante nach Kausch-Whipple oder in der Pylorus-erhaltenden Variante nach Traverso-Longmire.⁽⁴⁾ In entsprechender internationaler Literatur wird die mediane Überlebenszeit nach PD bei CA mit 18-29,6 Monaten und die 5-Jahres-Überlebensrate mit 16-30 % beschrieben, beide Parameter hätten sich in den letzten Jahrzehnten nicht signifikant verbessert.⁽²¹⁻²⁸⁾

Chemotherapie-Protokolle sollen nach der zuletzt 2013 aktualisierten S3-Leitlinie standardmäßig nur als Adjuvanz sowie im palliativen Setting zum Einsatz kommen. Empfohlene Substanzen sind insbesondere Gemcitabin sowie 5-FU/Folinsäure und der Einsatz von 5-Fu/Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin (FOLFIRINOX) mit palliativer Intention.^(4,29) Rezente Studien kommen zu den Ergebnissen, dass neoadjuvante Chemotherapien bei borderline-resektablen sowie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren neben der Erreichung eines resektablen Status möglicherweise ein längeres Überleben ermöglichen können und somit zukünftige Therapieempfehlungen verändern können, jedoch sind die Studienergebnisse bisher inhomogen.⁽³⁰⁻³³⁾

1.2 Chronische Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis stellt eine andauernde oder rezidivierende Entzündung der Bauchspeicheldrüse dar, in deren Rahmen das funktionelle Gewebe des Pankreas zunehmend in fibrotisches Bindegewebe umgewandelt wird.⁽³⁴⁾

Die Inzidenz der Erkrankung wird in Deutschland auf etwa 6/100.000 pro Jahr geschätzt und liegt damit in einem ähnlichen Bereich wie in z. B. in den USA, China oder Italien. Von der Erkrankung des mittleren Lebensalters sind Männer etwas häufiger als Frauen betroffen.⁽³⁵⁾

Die chronische Entzündung geht mit einer zunehmenden exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz einher, es kommt zu einer Abnahme der Lebensqualität und -erwartung. Hauptsymptome sind chronische Schmerzen (vor allem auch postprandial), DM, Steatorrhoe sowie Mangelernährung.^(34,35) Hauptursache für die Entstehung ist in etwa 50-84 % der Fälle der (übermäßige) Konsum von Alkohol, eine idiopathische Etiopathogenese, welche teilweise mit genetischen Komponenten assoziiert ist, liegt in etwa 28 % der Fälle vor.^(34,36,37) Entscheidend mit getriggert wird die Erkrankung vom inflammatorisch veränderten/vergrößerten Pankreaskopf („Schrittmacher der Erkrankung“).

Therapeutisch besteht nach der zuletzt 2012 aktualisierten S3-Leitlinie ein multimodales Therapiekonzept mit dem Ziel der Symptomkontrolle und Vermeidung (bzw. signifikanten Minderung) von Komplikationen, da keine kausale Therapie zur Verfügung steht. Es wird zwischen Lebensstil-/Ernährungsumstellungen (Alkohol- und Nikotinkarenz), medikamentöser (Enzymsubstitution, Analgetika, DM-Einstellung), interventioneller (Drainage, ESWL) und operativer Therapie unterschieden.^(34,35) Bei Verdacht auf ein zusätzliches malignes Geschehen (bei schwieriger Differenzialdiagnose CP vs. CA z. B. in der Bildgebung), Therapieversagen bei persistierenden Schmerzen oder Stenosen durch einen entzündlich vergrößerten Pankreaskopf wird eine operative Therapie empfohlen.⁽³⁴⁾ Rezente Studienergebnisse zeigen eine mögliche Überlegenheit einer frühen Operation in Bezug auf die Schmerzfreiheit im Vergleich zur konservativen und interventionellen Therapie.^(38,39) Im operativen Setting kommen unter anderem die duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion (OP nach Beger/Frey) oder die partielle Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple oder Traverso-Longmire zum Einsatz.⁽³⁴⁾

1.3 Operation nach Traverso-Longmire

Die pyloruserhaltende, partielle Pankreatikoduodenektomie nach Traverso-Longmire (PPPD) wurde erstmals 1944 durch Watson beschrieben und dann 1978 durch Traverso und Longmire popularisiert.^(40,41) Sie ist eine Weiterentwicklung der klassischen partiellen Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple (Whipple), die heute ebenfalls noch angewendet wird.⁽⁴²⁾ Bei beiden Varianten werden der Pankreaskopf, das Duodenum, die Gallenblase und der Ductus choledochus reseziert, bei der Kausch-Whipple-Op zusätzlich der Pylorus und der distale Teil des Magens (Antrummitresektion).^(43,44) In der englischsprachigen Literatur werden die beiden Verfahren als „Pancreaticoduodenectomy“ (PD) zusammengefasst.⁽⁴⁵⁾

Für die PPPD gibt es verschiedene Indikationsstellungen:

Einerseits das oben beschriebene Pankreaskopfkarcinom, bei dem in der Regel eine PPPD oder eine OP nach Kausch-Whipple Anwendung findet.^(4,46) Zwischen beiden Verfahren gibt es bezüglich Morbidität, Mortalität und Gesamtüberleben laut einschlägigen Publikationen keine signifikanten Unterschiede, wobei bei PPPD durch ein geringeres Resektionsausmaß eine kürzere durchschnittliche Operationszeit und weniger Blutverluste von Vorteil sein könnten.^(46,47)

Andererseits kann eine chronische Pankreatitis eine Indikation zur PPPD sein, insbesondere bei Vorliegen eines entzündlichen Pseudotumors im Pankreaskopf und therapieresistenten Schmerzen oder symptomatischen Stenosen des Duodenums, des Pankreas- oder Gallengangs.^(34,39) Alternativ kann eine Duodenum-erhaltende Operationsvariante angewandt werden, deren mögliche Überlegenheit bei geringerem Resektionsausmaß jedoch bisher nicht eindeutig geklärt ist.^(48,49) Vorteil der PPPD ist bei Verdacht eines zusätzlichen malignen Geschehens die Erfüllung der onkologisch gesehen notwendigen Radikalität des Verfahrens.⁽⁵⁰⁾

Des Weiteren können ein distales Gallengangskarzinom, ein Duodenalkarzinom sowie ein Papillenkarzinom Indikationen für eine PPPD sein.⁽³⁷⁾

Der Operationsablauf wird klassischerweise in drei Phasen unterteilt: Die Explorationsphase, die Resektionsphase und die Rekonstruktionsphase.

1.3.1 Explorationsphase:

Nach Eröffnung durch eine quere oder mediane Oberbauchlaparotomie wird der Situs zuerst auf Metastasen sowie das lokale Ausmaß des Tumors bzw. Pseudotumors exploriert. Folgend werden durch das Kocher-Manöver das Duodenum und der Pankreaskopf mobilisiert und nach der Eröffnung der Bursa omentalis können die mesenterico-portalvenösen Gefäße dargestellt werden. Durch Präparation am Ligamentum hepatoduodenale können die Arteria (A.) hepatica communis, die A. hepatica propria und die A. gastroduodenalis sowie die Vena (V.) portae und der Ductus choledochus dargestellt und anschließend das Pankreas auf Höhe der V. portae untertunnelt werden.^(51,52)

1.3.2 Resektionsphase:

In der Resektionsphase erfolgt das Durchtrennen des Ductus choledochus, des Jejunums und des Duodenum etwa 2-3 cm postpylorisch. Nach sorgfältiger Präparation am retroperitonealen Rand wird das Pankreas durchtrennt und abgesetzt unter Mitnahme der regionären Lymphknotenstationen von Duodenum und Pankreaskopf. Eine anschließende Schnellschnittuntersuchung beurteilt die Dignität sowie den Sicherheitsabstand und kann gegebenenfalls eine Nachresektion nicht-tumorfreier Ränder nach sich ziehen.^(4,51,52) Bei Verdacht auf Gefäßinfiltrationen können venöse Gefäße mit dem Ziel einer R0-Situation mitreseziert werden, bei arteriellen Gefäßen (A. mesenterica superior und Truncus coeliacus) spricht sich die S3-Leitlinie dagegen aus, aktuelle Forschungsergebnisse diskutieren jedoch den Nutzen bei selektierten Patienten.^(4,53-56)

1.3.3 Rekonstruktionsphase:

Es existieren verschiedene Verfahren der Kontinuitätswiederherstellung des Gastrointestinaltraktes. Das endständig abgesetzte proximale Jejunum wird in der Regel in den Oberbauch verlagert, dort werden eine End-zu-Seit-Pankreatikojejunostomie und 5-10 cm aboral davon eine End-zu-Seit-Hepaticojejunostomie geschaffen, wobei bei der Pankreatikojejunostomie verschiedene Nahttechniken zum Einsatz kommen, z. B. die Techniken nach Blumgart oder Cattell-Warren. Weiter aboral (ca. 45-50 cm langer Roux-Y-Jejunalschenkel) anastomosiert man den postpylorischen Duodenalstumpf per End-zu-Seit-Duodenojejunostomie am Jejunum. Nach der eventuellen Einlage von Drainagen an den Anastomosen wird die Bauchdecke verschlossen.^(51,52,57)

In der Literatur wird die „in-hospital mortality“ der Operation, also die Sterblichkeit während des Klinikaufenthaltes, häufig mit unter 5 % in sogenannten „high-volume“-Kliniken angegeben, also in Institutionen mit hohen Fallzahlen, wobei es keine einheitliche Grenze gibt, ab der dieser Status erreicht wird.^(27,58-62) Nimptsch *et al.* vermuteten, dass Kliniken mit schlechteren Ergebnissen diese nicht publizieren würden, untersuchten Daten des Nationalen Gesundheitsregisters und stellten eine Mortalität von durchschnittlich 6,0 % nach PPPD im Zeitraum von 2009-2013 in Deutschland fest.⁽⁶³⁾

Die peri- und postoperative Morbidität nach PPPD wird in der internationalen Literatur mit Werten in der Spanne von 31-58 % angegeben.⁽⁶⁴⁻⁶⁸⁾

1.4 Mikrobielle Besiedelung und postoperative infektiöse Komplikationen

Peri- und postoperative Komplikationen bei PPPD spielen also aufgrund des häufigen Auftretens eine wichtige Rolle und können in verschiedene Untergruppen eingeteilt werden:

Eine immense Bedeutung besitzen postoperative infektiöse Komplikationen, diese kommen bei ca. 40 % aller Patienten nach PPPD vor, bei PD sind es 34-45 %.^(67,69-71)

Andere häufige Komplikationen nach PPPD sind Magenentleerungsstörungen (DGE), Pankreasfisteln (POPF) und biliäre Fisteln, die bei etwa 6-46 %, respektive 7,2-33,6 % und 1-7,2 % aller Patienten auftreten. Reoperationen wurden in 9,8-9,9 % aller Fälle durchgeführt.^(26,46,47,52,64,66,68,72,73) Die interinstitutionellen Unterschiede bei den Komplikationsraten ergeben sich aufgrund von nicht einheitlich verwendeten Definitionen, aber auch durch qualitative Unterschiede zwischen verschiedenen Kliniken.^(74,75)

Um die allgemein gefassten infektiösen Komplikationen, die neben den Operationsfeld-assoziierten Kompartimenten auch Urin-, Blut- und Atemwegsinfektion einschließen, differenzierter zu beschreiben, werden verschiedene Ansätze gewählt:

Es werden zum einen Wundinfektionen beschrieben, die bei 6,5-15,5 % der Patienten nach PPPD auftreten.^(46,52,64,66) Zum anderen genauer definiert und in einschlägiger Literatur verwendet sind die sogenannten „Surgical Site Infections“ (SSI), also Infektionen, die räumlich in Zusammenhang mit dem Operationsgebiet stehen und innerhalb von 30 Tagen nach der OP auftreten. Nach der Definition des „Center of Disease Control“ (CDC) werden SSI nochmal in „superficial incisional SSI“, „deep incisional SSI“ und in „organ/space SSI“ unterteilt. Übersetzt sind das Infektionen im Bereich der Kutis/Subkutis von Operationswunden, im Bereich von Muskeln und Faszien der Wunde sowie im Bereich der eröffneten Körperhöhle und deren Organen.⁽⁷⁶⁾

Nach Angaben aus der internationalen Literatur kommen SSI nach PPPD bei 35-60 % aller Patienten vor, nach PD sind es 6,6-51 %.^(58,62,77-88) Mit dem Auftreten von SSI nach PPPD bzw. PD werden patienteninterne und -externe Risikofaktoren assoziiert: ein erhöhter BMI über 25 bzw. 30 kg/m², das männliche Geschlecht, das Vorkommen von postoperativen Pankreasfisteln, eine verlängerte OP-Dauer, die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK's), präoperativ durchgeführte Gallenableitungen (PBD) sowie ein weiches Pankreas.^(27,58,59,81,84,89-96)

Zu den am häufigsten nachgewiesenen Keimen in den chirurgischen Kompartimenten nach PD gehören Enterokokken, *Enterobacter spec.*, Klebsiellen, *Escherichia (E.) coli*, Staphylokokken und *Candida spec.* ^(58,84,85,87,88,97-99)

In rezenten Studien, in denen bei PD intraoperative Gallengangsabstriche durchgeführt wurden, fanden sich bei 51-67 % aller Patienten Erreger, dabei waren Enterokokken, *E. coli*, Klebsiellen und *Enterobacter spec.* die führenden Erreger. Patienten mit positivem Erregerabstrich hatten postoperativ ein höheres Risiko, SSI zu entwickeln. ^(97,100,101) Die Wahl der verwendeten Antibiotika, besonders im Hinblick auf Resistenzen, sowie die Dauer der Verabreichung konnten das Risiko für SSI modulieren. ^(98,100,102)

Im Vergleich zu anderen Operationen kommt es nach PPPD bzw. PD zu mehr SSI, eine Rolle spielt dabei die Eröffnung des Gastrointestinaltraktes sowie der Gallenwege. ⁽¹⁰³⁾ Dass dies neben den offensichtlichen Konsequenzen für die Patienten noch andere Folgen hat, zeigten de Santema *et al.* 2015 bei einer Studie in den Niederlanden: Postoperative infektiöse Komplikationen führten zu einer Kostensteigerung des Krankenhausaufenthaltes um 32,4 %. ⁽¹⁰⁴⁾

Mikrobielle Besiedlungen und damit assoziierte postoperative infektiöse Komplikationen spielen also eine wichtige Rolle nach PPPD und PD. Ein tiefgreifendes Verständnis bietet potenzielle Verbesserungen der Behandlungsmöglichkeiten sowie mögliche Kosteneinsparungen und verleiht der Frage nach Unterschieden in einzelnen Patientenkollektiven, in diesem Fall zwischen chronischer Pankreatitis und Pankreaskopfkarcinom, eine mögliche praxisrelevante Bedeutung.

2 Zielsetzung

Das postoperative Outcome der Patienten nach PPPD wird also durch verschiedene prä- und perioperative Faktoren beeinflusst. Es stellt sich die Frage, ob die histologische Diagnose chronische Pankreatitis oder Pankreaskopfkarzinom zu ebendiesen Faktoren gehört. Dabei soll Folgendes vergleichend von CP vs. CA betrachtet werden:

1) **Das allgemeine postoperative Outcome, charakterisiert durch:**

- 30-d-/Hospitalletalität
- allgemeine, spezielle und Gesamtmorbidität
- Revisionen

2) **Der postoperative mikrobiologisch-infektiöse Status, charakterisiert durch:**

- klinisch relevante Erregernachweise in chirurgischen Kompartimenten:
Abdominalhöhlen, Wunden, Punktate, Drainagen
- klinisch relevante Erregernachweise in nicht-chirurgischen Kompartimenten:
Blutkulturen, ZVKs, Urin, Atemwege
- Resistenzmuster der nachgewiesenen Erreger
- Surgical Site Infections

Außerdem werden weitere mögliche Einflussfaktoren zur Vergleichbarkeit mit Studien internationaler Literatur bestimmt. Die Erhebung des Langzeitüberlebens und weiterer tumorspezifischer Parameter bei maligner Diagnose sowie der 30-d-/Hospitalletalität und Morbidität dienen auch der Qualitätssicherung an der Universitätsklinik Magdeburg (Deutschland).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Eckdaten

In der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. wurden in einem definierten Untersuchungszeitraum alle konsekutiven Fälle einer durchgeführten PPPD bei chronischer Pankreatitis und Pankreaskopfkarcinom computerbasiert erfasst. Die Datenauswertung erfolgte retrospektiv, es handelt sich um eine unizentrische Observationsstudie (Studiendesign: Fallserie).

Es wurden folgende **Einschlusskriterien** gewählt:

- chronische Pankreatitis oder Pankreaskopfkarcinom als Primärdiagnose
- Operation (OP): Pylorerhaltende Pankreaskopfresektion nach Traverso-Longmire
- OP zwischen 11/2002-2015 an der o. g. Universitätsklinik
- OP-Indikation nach gültigen Leitlinien
- offene OP
- histologisch gesicherte Diagnose im definitiven histopathologischen Befund des Resektates
- erwachsene Patienten

Es wurden folgende **Ausschlusskriterien** angelegt:

- OP nach Kausch-Whipple
- Enukleation
- Explorative Laparotomie
- Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion
- zusätzliche Resektion am Pankreas im Rahmen des stationären Aufenthaltes
- minimal-invasives Vorgehen (laparoskopisch, daVinci-OP)
- Alter unter 18 Jahre
- distales Gallengangskarcinom
- Papillenkarcinom

Als **primärer Endpunkt** wurde das frühpostoperative Outcome, repräsentiert durch Morbidität und Letalität, insbesondere unter Berücksichtigung der mikrobiellen Besiedelung, im Vergleich differenter, viszeralchirurgisch relevanter Grunderkrankungen des Pankreas (Entzündung vs. Malignität) bei gleicher OP-Prozedur (Technik, Invasivität, OP-Trauma) gewählt.

Sekundäre Endpunkte sind mögliche Einflussfaktoren auf das frühpostoperative Outcome sowie das Langzeit-onkochirurgische Überleben der Karzinompatienten und die Qualitätssicherung zur Reflexion der viszeralchirurgischen Praxis („real-world data“) in o. g. Einrichtung.

3.2 Patientenrecherche

Die Patientenrecherche wurde im Intranet-basierten Krankenregister des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. durchgeführt. Es wurde dazu nach dem OPS-2021 Code für PPPD sowie den ICD10-Codes für chronische Pankreatitis sowie Pankreaskopfkarzinom gesucht und folgende Befundkonstellationen gewählt:

- 1) OPS-2021: 5-524.2 (PPPD) im Kombination mit ICD10: K86.0 (alkoholinduzierte chronische Pankreatitis), K.86.1 (sonstige chronische Pankreatitis)
- 2) OPS-2021: 5-524.2 (PPPD) im Kombination mit ICD10: C25.0 (bösartige Neubildung des Pankreaskopfes)

Die der Auswertung zugrundeliegenden Patientenakten standen bis 2010 als Papierdossiere zur Verfügung und wurden über das Aktenarchiv des Universitätsklinikums beantragt und zur Verfügung gestellt. Ab 2010 wurden alle Patientenakten eingescannt und konnten in digitaler Form über das klinikinterne Dokumentationsprogramm abgerufen werden.

3.3 Datenerfassung

3.3.1 Erfassung demografischer, Befund-, Diagnose-, Therapie- und Outcome-assoziierter Daten

Zur deskriptiv-statistischen Auswertung der Krankenakten wurde eine Tabelle in Microsoft Excel (2016) mit den zu erhebenden Patienten-, Befund-, Interventions- und Nachsorge-assozierten Charakteristika entworfen, dieses wurde an die Dokumentationsbögen der „Prospektiven Evaluationsstudie elektive Pankreaschirurgie“ (PEEP, Version 1.02) sowie „PANCALYZE“ (Version 2.02) angelehnt (**Tab. 1**).^(61,105) Es wurden Anamnesebögen, Anästhesieprotokolle, Operations- und Histopathologieberichte, Radiologie- und Mikrobiologiebefunde sowie Epikrisen ausgewertet. Den Patienten wurde in der Auswertungstabelle eine eindeutige Identifikationsnummer zugewiesen. Die prä- und postoperative sowie die Gesamtverweildauer wurden anhand des Aufnahme-, des Entlassungs- und des Operationsdatums errechnet. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde aus Körpergröße und Gewicht aus den Anästhesieprotokollen errechnet, dort fand sich auch die ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists risk classification). Aus den präoperativ in der

chirurgischen Klinik durchgeführten Laboruntersuchungen wurden Leukozyten-, Bilirubin- und CRP-Werte erhoben. Präoperativ durchgeführte weitere Diagnostik, Symptome sowie interventionelle Maßnahmen wie PBD wurden klinikinternen oder -externen Dokumenten entnommen.

Tab. 1 Erhobene Parameter

Patient	präoperativ	perioperativ	postoperativ
ID	Symptome	OP-Datum	Histologie und Diagnose
Geburtsdatum	CA 19-9	OP-Dauer	TNM-Klassifikation
Alter bei OP	CEA	Operateur	Grading
Körpergewicht	Bilirubin	Zugangsweg	R-Status
Größe	CRP	Operationsverfahren	ITS-Aufenthaltsdauer
BMI	Leukozyten	zusätzl. Organ(teil)resektion	spezielle Komplikationen
Geschlecht	Bildgebung	Gefäßresektion art./venös	allgemeine Komplikationen
ASA-Kategorie	Diagnose/Lokal.	Anastomosierungstechnik	Mortalität
Aufnahmedatum	Gallenwegsstent	Sandostatingabe	Komplikationsmanagement
Komorbiditäten	Pankreasdrainage	perioperative Antibiose	Revisionen
	Strahlentherapie	EK's intraoperativ und ITS	Follow-up-Karzinompatient
	Downstaging	Schnellschnittuntersuchung	Entlassungsdatum
	neoadjuvante Chemotherapie	„Fresh Frozen Plasma“ (FFP) intraoperativ und ITS	mikrobielle Besiedelung und Resistenzen

Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Die Operationsberichte und korrespondierenden Anästhesieprotokolle gaben Aufschluss über das Resektionsausmaß und die durchgeführte Operationstechnik, den Operateur, die Operationsdauer, die perioperative Antibiotikatherapie, ggfs. verabreichte Blutprodukte sowie die Gabe von Sandostatin. Den Operateuren wurden Identifikationsnummern verliehen und es erfolgte die Zuweisung in die Gruppen „high-volume surgeon“ und „low-volume surgeon“, wobei die Mindestzahl der Operationen pro Jahr, um der Kategorie „high-volume surgeon“ zugewiesen werden zu können, bei 7 lag. Es wurde zwischen „single-shot“-Antibiotikaphylaxe und perioperativen Antibiotikagaben unterschieden. „Single-shot“-Antibiotikaverabreichungen erfolgten unmittelbar präoperativ (30 - 45 min vor Schnitt) als Einmalgabe bzw. bei langer Operationsdauer mit Zweitgabe (6-Stunden-Intervall), perioperative Antibiotikaadministrationen wurden ebenfalls unmittelbar präoperativ begonnen, jedoch noch mindestens am ersten postoperativen Tag weitergeführt. Auf eine Auswertung der Konsistenz des Pankreas (weich/hart) wurde aufgrund der Subjektivität der

Beobachtung in Kombination mit der Heterogenität der Operateur-seitigen Befundbeschreibungen und des retrospektiven Designs verzichtet. Im Hinblick auf das Resektionsausmaß wurden zusätzliche Organ(teil)- und Gefäß(teil)resektionen erfasst. In den Histopathologiebefunden fanden sich die Ergebnisse der Schnellschnittuntersuchung und die definitive Diagnose, im Fall einer malignen Diagnose inklusive einschlägiger tumorspezifischer Merkmale wie der TNM-Klassifikation, dem Grading und dem R-Status. Aus Verlegungsberichten der Intensivstation ließen sich verabreichte Medikamente und Blutprodukte, die dortige Aufenthaltsdauer sowie das patientenspezifische, unmittelbar postoperative Procedere ablesen. Im Falle von Komplikationen und Revisionen wurden die Informationen über Ausprägung und Management aus weiteren Operationsberichten, Anästhesieprotokollen, der Epikrise sowie Radiologiebefunden erfasst. Das Vorliegen von SSI wurde anhand der Kriterien der CDC Definition retrospektiv erhoben. Dabei wurde das zeitliche Kriterium vom Auftreten der Infektion innerhalb von 30 Tagen nach Operation berücksichtigt, außerdem wurden klinische Diagnosen und Beobachtungen aus den Akten wie beschriebene Wundinfekte, Peritonitiden, radiologisch nachgewiesene Abszesse oder purulenter Ausfluss aus Drain und Wunden sowie mikrobiologische Erregerbefunde berücksichtigt.⁽⁷⁶⁾ Aufgrund des retrospektiven Verfahrens wurde auf eine weitere Differenzierung in „superficial-incisional“, „deep-incisional“ und „organ/space“ SSI verzichtet.

Tab. 2 Aufschlüsselung des Parameterspektrums zur Beschreibung von Frühkomplikationen

spezifische Komplikationen	allgemeine Komplikationen
postoperative Pankreasfistel (POPF)	Lungenembolie
Restpankreatitis	Pneumonie
Fistel der biliodigestiven Anastomose	respiratorisches Versagen
Fistel der gastrointestinalen Anastomose	Herzinfarkt, Angina pectoris
Magenentleerungsstörung	Herzinsuffizienz
Ileus	Sepsis / SIRS
SSI	MOV
intraperitonealer Abszess	Niereninsuffizienz
Peritonitis	Leberinsuffizienz
Platzbauch	Insult
Lymphfistel	Thrombose
Nachblutung	HWI
	Durchgangssyndrom

Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Postoperative Pankreasfisteln (POPF) wurden nach der 2016 aktualisierten Definition der „International Study Group Pancreatic Surgery“ (ISGPS) in die Fistelgrade A-C eingeteilt.⁽¹⁰⁶⁾ Frühkomplikationen wurden ebenfalls zeitlich definiert und in allgemeine sowie spezielle (eher chirurgische) Komplikationen unterteilt (**Tab. 2**). Es wurden alle Komplikationen eingeschlossen, die innerhalb von 30 Tagen auftraten. Die Sterblichkeit wurde als 30-d-/Hospitalletalität dargestellt und schloss damit Tode ein, die während der ersten 30 Tage nach OP oder während des initialen Hospitalaufenthaltes bei > 30 d aufgetreten waren.

Die Erhebung der Basisdaten erfolgte gemeinsam mit dem Kommilitonen Herrn Nikolas Scholz, der als zusätzlichen Schwerpunkt den immunologischen Status anhand von weiteren Laborparametern und inflammatorischen Symptomen (Sepsis/SIRS) untersucht, wohingegen in der hiesigen Arbeit die mikrobiologische Besiedlung im Zusammenhang mit Infektionen betrachtet wird.

3.3.2 Erfassung mikrobiologischer Daten

Aus den Patientenakten der operierten Patienten wurden alle Befunde des Instituts für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R., die während des stationären Aufenthaltes in Auftrag gegeben worden waren, gesichtet und erfasst. Dies umfasste mikrobiologische Befunde aus

- Wundabstrichen,
- Drainageabstrichen,
- Blutkulturen,
- ZVK-Abstrichen,
- Atemwegs-,
- Abdominal- (und)
- Punktatabstrichen (sowie)
- Urinproben.

Es wurden das Datum der Probenentnahme und die einzelnen Erreger inklusive Antibiotogramm dokumentiert. Um sicherzugehen, dass die Befunde in den Akten vollständig waren, stellte das Institut für Medizinische Mikrobiologie stichprobenweise Befunde aus institutsinternen Befunddatenbanken zur Verfügung, anhand derer die Befunde aus den Patientenakten auf Vollständigkeit überprüft wurden und ggf. ergänzt werden sollten. Es stimmten alle Befunde überein, was als Gütesiegel der patienteneigenen Basisdokumentation eingestuft wird. Ziel der Auswertung der mikrobiologischen Daten war es, potenziell pathogene Erreger, die in Zusammenhang mit einer Infektion standen, zu detektieren und reine Kolonisationen, insbesondere durch Keime der physiologischen Hautflora, auszuschließen. Dazu wurde jeweils in den verschiedenen Kompartimenten, wie folgt, vorgegangen:

ZVK-Abstriche: Der Nachweis von Koagulase-negativen Staphylokokken wurde als potenzielle Kolonisation gewertet und nicht mit in die Auswertung übernommen.

Blutkulturen: Der Nachweis von Koagulase-negativen Staphylokokken wurde als potenzielle Kolonisation gewertet und nicht mit in die Auswertung übernommen, wenn aus den Daten nicht eindeutig hervorging, ob die Blutentnahmen peripher oder über einen ZVK durchgeführt worden waren, und nur dann miteingeschlossen, wenn der Nachweis durch zwei periphere Blutentnahmen entstanden war.

Urin: Der Nachweis von *Candida spec.* wurde als potenzielle Kolonisation gewertet und nicht mit in die Auswertung übernommen, insbesondere, wenn aufgrund der Datenlage keine Aussage getroffen werden konnte, ob ein Dauerkatheter zum Zeitpunkt der Urinentnahme vorhanden war.

Bei Proben aus den Kompartimenten Wunde, Abdominalhöhle, Atemwege sowie Punktat- und Drainageproben wurden bei korrespondierender Klinik alle nachgewiesenen Erreger mit in die Auswertung übernommen.

Nachgewiesene Bakterien wurden in der Auswertung in folgende Untergruppierungen unterteilt:

- 1) grampositive Bakterien
 - a. Enterokokken
 - b. Strepto- und Staphylokokken
 - c. weitere grampositive Erreger
- 2) gramnegative Bakterien
 - a. gramnegative Anaerobier
 - b. Enterobacteriales
 - c. weitere gramnegative Erreger

Die auf den mikrobiologischen Befunden ausgewiesenen Resistenzen wurden nach der jeweils zum Aufenthaltszeitpunkt gültigen Liste der „zu erfassenden Krankheitserreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen“ des Robert Koch-Institutes erfasst.^(107,108) Aufgrund von Novellierungen in der Ausgabe von 2013 änderten sich die Kriterien für die Erfassung teilweise, sodass die in den Befunden als resistent beschriebenen Erreger nicht alle nach denselben Kriterien beurteilt worden waren. Daher beschränkte sich die Auswertung auf Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), Methicillin-resistenten *Staphylokokkus aureus* (MRSA) sowie dreifach- bzw. vierfach-multiresistente gramnegative Bakterien (3-/4-MRGN).

3.3.3 Erfassung von onkochirurgischen Langzeitoutcome-Daten der Karzinompatienten

Bei Patienten mit maligner Diagnose wurden „follow-up“-Untersuchungen durchgeführt. Es wurden die in den Patientenakten vermerkten Hausärzte auf postalischem Wege kontaktiert und ein Nachsorgebogen vorgelegt. Die Rückantworten der Hausärzte wurden per Fax an das „AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH“ der Otto-von-Guericke-Universität zu Magdeburg gesendet. Die Nachfolgebögen enthielten Fragen zum Vitalitätsstatus, zur Todesursache sowie zum Todesdatum im Falle eines Versterbens der Patienten sowie Informationen über den Krankheitsstatus bezüglich Tumorrezidiv und Metastasierung. Ende des Beobachtungszeitraums war der 01.02.2021. Das Langzeit-onkochirurgische „Outcome“ wurde durch das 5-Jahres-Überleben sowie die mittleren und medianen Überlebenszeiten beschrieben.

3.3 Statistische Datenauswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics (Version 24; Chicago/IL, U.S.A.). Die deskriptive Statistik wurde mit Häufigkeiten, Median und Interquartilsabstand oder Mittelwert und Standardabweichung beschrieben. *T*-Test und *U*-Test nach Mann & Whitney wurden genutzt, um zwei unabhängige Stichproben mit normal- oder nichtnormal-verteilten, metrischen Variablen auf Unterschiede in der Verteilung zu prüfen. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde zum Vergleichen von Prozentwerten bei Stichproben mit zwei kategorialen Variablen verwendet. Als signifikant galten *p*-Werte unter 0,05.

Multivariate Analysen wurden per Regression durchgeführt. Hierbei wurde unterschieden zwischen metrischer und kategorialer, abhängiger Variable. Bei kategorialen, abhängigen Variablen wurde die binär logistische Regression verwendet, bei metrischer, abhängiger Variable die lineare Regression. Als unabhängige Variablen wurden jeweils die entsprechenden univariat signifikanten Variablen sowie Alter, Geschlecht, ASA und BMI verwendet. Zusätzlich wurde die Diagnose (CP vs. CA) multivariat mitgetestet. Die Ergebnisse wurden durch die Regressionskoeffizienten, die Odds-Ratio (OR), das 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie das Signifikanzniveau beschrieben. Auch hier galten *p*-Werte unter 0,05 als signifikant.

Das 5-Jahres-Überleben sowie die mittlere und mediane Überlebenszeit der CA wurden per Kaplan-Meier-Schätzung berechnet, Einflussfaktoren auf das Überleben wurden per Cox-Regression bestimmt. Es wurden alle nachrecherchierten Patienten einbezogen sowie diejenigen, die bereits während des initialen Krankenhausaufenthaltes verstorben waren.

Die Textverarbeitung und Tabellenkreation erfolgte mit Microsoft Word 2016.

Das früh-postoperative Outcome wurde durch folgende Parameter charakterisiert:

- allgemeine und spezielle Komplikationsrate
- Morbidität
- 30-d-/Hospitalletalität
- operative Revisionsrate
- mikrobielle Besiedelung(srate) im Rahmen eines infektiösen Geschehens
- Erregerspektrum inkl. Resistenzmuster

Die Ergebnisse wurden bezüglich ihrer Bedeutung für die Pankreaschirurgie und Qualitätssicherung mithilfe einschlägiger, internationaler medizinisch-wissenschaftlicher Literatur in Kontext gebracht und erläutert.

3.4 Rechtliche und ethische Aspekte

Bei Planung und Durchführung der Studie wurden die Datenschutzgesetze der Bundesrepublik Deutschland sowie des Bundeslandes Sachsen-Anhalt berücksichtigt. Die Auswertung und Speicherung der patientenassoziierten Daten erfolgte anonymisiert, sodass aus den Ergebnissen keinerlei Rückschlüsse auf Personen gezogen werden konnten und können.

Die Vorgaben der aktuellen Version (Brazil, 2013) der „Declaration of Helsinki für Biomedizinische Forschung am Menschen“ (Initialfassung von 1964) des Weltärztebundes wie auch die Vorgaben der institutionellen Ethikkommission wurden zu jedem Zeitpunkt berücksichtigt.⁽¹⁰⁹⁾

Alle Patienten gaben vor Durchführung des Eingriffes nach fachgerechter, ärztlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis.

Mit Unterzeichnen eines Behandlungsvertrages stimmten Patienten nach den Allgemeinen Vertragsbedingungen des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. der Auswertung anonymisierter Daten zu wissenschaftlichen Zwecken zu.

Im Rahmen der nach Paragraf 9 des „Krebsregistergesetzes Sachsen-Anhalt“ verpflichtenden Erhebung und Weitergabe der Verlaufsdaten von Krebspatienten an dieses Register wurden die notwendigen Daten von der o. g. chirurgischen Universitätsklinik erhoben und anonymisiert in dieser Studie ausgewertet.

Prinzipiell können die Patienten jederzeit der Speicherung der Daten im Krebsregister widersprechen.

4 Ergebnisse

4.1 Basisdaten

Von 11/2002-2015 wurden insgesamt 308 konsekutive Patienten an der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie mit chronischer Pankreatitis oder Pankreaskopfkarzinom einer PPPD unterzogen, davon waren $n=282$ Akten vollständig auswertbar, die in die Studienregistrierung eingingen.

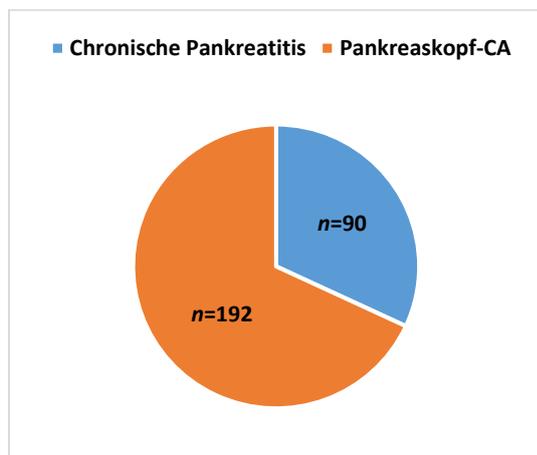


Abb. 1 Relative Verteilung von Patienten mit CP und CA

Die Grunderkrankungen der 282 Patienten waren, wie folgt, verteilt (**Abb. 1**):

- Chronische Pankreatitis: 90 (31,9 %)
- Pankreaskopfkarzinom: 192 (68,1 %)

Insgesamt waren 110 Patienten weiblich und 172 männlich (Geschlechtsverhältnis: m/w=172:110 [1,56:1]). Bei CP war der Männeranteil signifikant höher als bei CA (CP: m/w=3,1; CA: m/w=1,2; $p=0,001$) (**Tab. 3**).

Vergleichend zeigt sich ein signifikanter Unterschied im medianen Alter von 68 (CA [37-89]) zu 51 (CP [20-82]); $p<0,001$) Jahren (**Tab. 3**).

Während bei präoperativer und Gesamtaufenthaltsdauer stationär keine signifikanten Unterschiede zwischen CA und CP festgestellt wurden, war die postoperative Aufenthaltsdauer bei Patienten mit CA im Mittel 3,4 Tage ($p=0,01$) länger (**Tab. 3**).

Tab. 3 Alter, Geschlecht und Krankenhausverweildauer

	Chronische Pankreatitis	Pankreaskopf-CA	p-Wert
Gesamt [n]	90 (31,9 %)	192 (68,1 %)	
Geschlecht [n]			
männlich	68	104	0,001 ¹⁾
weiblich	22	88	
m/w	3,1	1,2	
Alter [Jahre]			
Mittelwert	52,4	65,6	< 0,001 ²⁾
Standardabweichung	11,5	10,0	
Median	51	68	
Range	20-82	37-89	
Aufenthaltsdauer [d]			
Gesamt, Median	19	20	0,059 ²⁾
Gesamt, Mittelwert	21,1	24,6	
Range	2-49	4-100	
Präoperativ, Median	2	2	0,8 ²⁾
Präoperativ, Mittelwert	3,1	3,2	
Range	0-15	0-17	
Postoperativ, Median	14	18	0,01 ²⁾
Postoperativ, Mittelwert	18,0	21,4	
Range	1-48	1-92	

1) Chi-Quadrat-Test nach Pearson; 2) U-Test nach Mann & Whitney; Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

4.2 Allgemeine Ergebnisse

4.2.1 Prä- und perioperative Daten

Patienten mit CA hatten präoperativ mit 25 vs. 23,4 kg/m² im Median einen signifikant höheren BMI sowie mit 2,3 vs. 2,1 im Mittel auch ein höheres ASA-Scoring als Patienten mit CP (**Tab. 4**).

Tab. 4 Präoperative Daten - Vergleich CA vs. CP

	Chronische Pankreatitis	Pankreaskopf-CA	p-Wert
BMI [kg/m²]			
Median	23,4	25,0	< 0,001 ¹⁾
ASA-Kategorie			
ASA 1	7 (7,8 %)	9 (4,7 %)	0,023 ¹⁾
ASA 2	66 (73,3 %)	123 (64,1 %)	
ASA 3	16 (17,8 %)	57 (29,7 %)	
ASA 4	1 (1,1 %)	3 (1,6 %)	
Median	2	2	
Mittelwert	2,1	2,3	
Nikotinanamnese [n]	57 (63,3 %)	37 (19,3 %)	< 0,001 ²⁾
Alkoholanamnese [n]	40 (44,4 %)	15 (7,8 %)	< 0,001 ²⁾
Gallengangsstent [n]	29 (32,2 %)	72 (37,5 %)	0,389 ²⁾
Gallengangsstent letzte 30 Tage [n]	10 (11,1 %)	58 (30,2 %)	< 0,001 ²⁾
Bilirubin [mg/dl]			
Median	9,1	36,2	< 0,001 ¹⁾
Mittelwert	21,1	89,1	
CRP [mg/l]			
Median	6,1	6,7	0,29 ¹⁾
Mittelwert	27	36,3	
Leukozyten [10⁹/l]			
Median	9	7,7	< 0,001 ¹⁾
Mittelwert	9,5	7,9	

1) U-Test nach Mann & Whitney; 2) Chi-Quadrat-Test nach Pearson; Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Im präoperativen Labor zeigte sich bei Patienten mit CA mit 36,2 zu 9,1 mg/dl ($p=0,000$) im Mittel eine höhere Bilirubinkonzentration im Blut als bei CP, obwohl bei Patienten mit CA im Zeitraum von 30 Tagen vor der OP häufiger eine interventionelle Gallenableitung per Stent durchgeführt worden war. Das CRP lag mit einer Konzentration von 6,7 (CA) zu 6,1 mg/L (CP) ähnlich hoch ($p=0,29$). Bei CP wurde anamnetisch signifikant häufiger eine Nikotin-/ und Alkoholanamnese beschrieben als bei CA (**Tab. 4**). Keiner der Patienten erhielt eine neoadjuvante Therapie.

Tab. 5 Komorbiditäten - Vergleich CA vs. CP

	Chronische Pankreatitis	Pankreaskopf-CA	p-Wert*
Herz-Kreislauf-Erkr. [n]	33 (36,7 %)	128 (66,7 %)	< 0,001
Diabetes mellitus [n]	21 (23,3 %)	59 (30,7 %)	0,199
sonstige Stoffwechselerkr. [n]	5 (5,6 %)	30 (15,6 %)	0,017
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes [n]	14 (15,6 %)	23 (12 %)	0,407
muskuloskelettale Erkr. [n]	3 (3,5 %)	7 (3,6 %)	0,895
maligner Tumor (exkl. Pankreas) [n]	5 (5,6 %)	15 (7,85%)	0,491
dermatologische Erkr. [n]	1 (1,1 %)	0 (0 %)	0,143
psychiatrische Erkr. [n]	1 (1,1 %)	4 (2,1 %)	0,564

* Alle Testverfahren: Chi-Quadrat-Test nach Pearson; Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Bezüglich Komorbiditäten zeigte sich bei Patienten mit CA ein signifikant häufigeres Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Stoffwechselerkrankungen (exkl. DM) als bei Patienten mit CP (**Tab. 5**).

Tab. 6 Perioperative Daten - Vergleich CA vs. CP

	Chronische Pankreatitis	Pankreaskopf-Ca	p-Wert
Operationsdauer [min]			
- Mittelwert	248,5	258,5	0,068 ¹⁾
high-volume surgeon [n]	40 (44,4 %)	51 (27,1 %)	0,004 ²⁾

Sandostatingabe [n]	13 (14,4 %)	63 (32,8 %)	0,001 ²⁾
verabreichte EK's pro Patient [n]	0,79	0,73	0,677 ¹⁾
Patienten mit mind. 1 EK [n]	21 (23,3 %)	50 (26 %)	0,625 ²⁾
Patienten mit mind. 1 FFP [n]	3 (3,3 %)	7 (3,6 %)	0,895 ²⁾
verabreichte Antibiotika [n]			
- Mezlocillin/Sulbactam	59 (65,6 %)	98 (51 %)	0,049 ²⁾
- Ciprofloxacin/Metronidazol	4 (4,4 %)	17 (8,9 %)	
- Cefuroxim/Metronidazol	19 (21,1 %)	65 (33,9 %)	
- Mezlocillin/Metronidazol	8 (8,9 %)	12 (6,3 %)	
perioperative Antibiose [n]	7 (7,9 %)	23 (12 %)	0,299 ²⁾
Pat. mit zusätzlicher Gefäß(teil)resektion [n]	1 (1,1 %)	19 (9,9 %)	0,007 ²⁾
Pat. mit zusätzlicher Organ(teil)resektion [n]	5 (5,6 %)	18 (9,4 %)	0,275 ²⁾

1) U-Test nach Mann & Whitney; 2) Chi-Quadrat-Test nach Pearson; Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Alle Patienten (100 %) wurden durch $n = 26$ Operateure, von denen einer ein „high-volume surgeon“ war, einer PPPD unterzogen. In einem Fall konnte primär keine Pankreatikojejunostomie geschaffen werden. Die Anastomose wurde in den anderen $n=281$ Fällen entweder als Blumgart- oder klassische Pankreatikojejunostomie nach Cattell-Warren geschaffen. Bei CA erhielten 39 (20,3 %) vs. 3 (3,3 %) bei CP eine Anastomose nach Blumgart ($p<0,001$). In einem Fall wurde eine Anastomosenschutzprotektion per Fibrinkleber durchgeführt. Eine perioperative, das heißt, eine im Gegensatz zu einer „single-shot“- Antibiotikatherapie verlängerte Gabe, wurde bei CP in 7,9 % vs. 12 % bei CA durchgeführt ($p=0,299$). Die Dauer variierte zwischen 2 und 10 Tagen und lag im Median bei 7 Tagen. Indikationen waren meist intraoperativ gefundene Anzeichen einer bakteriellen Infektion, jedoch waren nicht in allen Fällen Daten zur Indikation verfügbar, weshalb auf eine quantitative Auswertung der Dauer verzichtet wurde. CA-Patienten erhielten signifikant häufiger eine Sandostatingabe als Patienten mit CP und wurden häufiger einer zusätzlichen Gefäß(teil)resektion unterzogen ($p=0,001$; $p=0,007$) (Tab. 6).

Bei zwei CA-Patienten wurde zusätzlich eine Nephrektomie vorgenommen. Atypische Leberteilresektionen wurden bei CA in 16 Fällen (8,3 %) und bei CP in 5 Fällen (5,6 %) durchgeführt.

4.2.2 Frühpostoperatives Outcome**Tab. 7** Frühpostoperatives Outcome

	CP	CA	p-Wert*	Gesamt
<i>Zahl der Patienten mit mind. einer</i>				
Komplikation (allg.+spez.) [n]	47 (52,2 %)	103 (53,6 %)	0,832	150 (53,2 %)
allgemeine Komplikation [n]	13 (14,4 %)	45 (23,4 %)	0,082	58 (20,6 %)
spezielle Komplikation [n]	41 (45,6 %)	87 (45,3 %)	0,970	128 (45,4 %)
Revision [n]	5 (5,6 %)	22 (11,5 %)	0,116	27 (9,6 %)
30-d-/Hospital-Letalität [n]	3 (3,3 %)	7 (3,65 %)	0,591	10 (3,5 %)

* alle Chi-Quadrat-Test; Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Im frühpostoperativen Outcome, hier vergleichend dargestellt durch allgemeine, spezielle und Gesamtkomplikationen, Letalität sowie die Zahl der Patienten mit Revision, zeigten sich zwischen CA und CP keine signifikanten Unterschiede. Es waren lediglich Tendenzen zu mehr allgemeinen Komplikationen sowie mehr Revisionen bei CA vorhanden. Die 30-d-/Hospital-Letalität lag insgesamt bei 3,5 %. Es waren 20,6 % aller Patienten von mindestens einer allgemeinen und 45,4 % von mindestens einer speziellen Komplikation betroffen (**Tab. 7**).

Diese Beobachtungen bestätigten sich auch bei Betrachtung der definierenden Parameter der allgemeinen Komplikationsrate, dort waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen feststellbar (**Tab. 8**).

Tab. 8 Allgemeine Komplikationen

	CP	CA	p-Wert *	Gesamt
<i>Zahl der Patienten mit mind. einer</i>				
allgemeinen Komplikation [n]	13 (14,4 %)	45 (23,4 %)	0,082	58 (20,6 %)
Lungenembolie	0 (0 %)	0 (0 %)	-	0 (0 %)
respiratorische Insuffizienz	2 (2,2 %)	8 (4,2 %)	0,41	10 (3,5 %)

Herzinfarkt/ Angina pectoris	0 (0 %)	1 (0,5 %)	0,493	1 (0,4 %)
Herzinsuffizienz	0 (0 %)	0 (0 %)	-	0 (0 %)
Multiorganversagen	2 (2,2%)	7 (3,6 %)	0,526	9 (3,2 %)
Niereninsuffizienz	0 (0 %)	6 (3,1 %)	0,09	6 (2,1 %)
Leberinsuffizienz	1 (1 %)	2 (1 %)	0,958	3 (1,1 %)
Insult	0 (0 %)	0 (0 %)	-	0 (0 %)
Thrombose	2 (2,2%)	7 (3,6 %)	0,526	9 (3,2 %)
HWI	2 (2,2%)	13 (6,8 %)	0,113	15 (5,3 %)
Durchgangssyndrom	2 (2,2%)	9 (4,7 %)	0,319	11 (3,9 %)

* alle Chi-Quadrat-Test; Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Bei den definierenden Parametern der speziellen Komplikationsrate gab es in einem Fall signifikant mehr Komplikationen bei CA als bei CP: Lymphfisteln traten bei CA mit 12 % vs. 4,4 % häufiger auf ($p=0,045$). Alle anderen Parameter unterschieden sich nicht signifikant (**Tab. 9**).

Bei genauerer Betrachtung der Häufigkeiten der einzelnen Fistelgrade A-C bei POPF zwischen den beiden Gruppen fiel auf, dass Fisteln Grad C bei CA 40,9 % aller POPF ausmachten, während es bei CP nur Fisteln mit Grad A und B gab ($p=0,037$).

Tab. 9 Spezielle Komplikationen

	CP	CA	p-Wert*	Gesamt
<i>Zahl der Patienten mit mind. einer</i>				
speziellen Komplikation [n]	41 (45,6 %)	87 (45,3 %)	0,97	128 (45,4 %)
postoperative Pankreasfistel (POPF)	8 (8,9 %)	22 (11,5 %)	0,514	30 (10,6 %)
Restpankreatitis	4 (4,4 %)	10 (5,2 %)	0,783	14 (5 %)
Fistel der biliodigestiven Anastomose	11 (12,2 %)	11 (5,7 %)	0,058	22 (7,8%)
Fistel der gastrointestinalen Anastomose	1 (1,1 %)	4 (2,1 %)	0,564	5 (1,8%)
Magenentleerungsstörung	7 (7,8 %)	13 (6,8 %)	0,759	20 (7,1 %)
Ileus	0 (0 %)	1 (0,5 %)	0,493	1 (0,4 %)
SSI	22 (24,4 %)	57 (29,7 %)	0,361	79 (28,0%)
intrapertonealer Abszess	6 (6,7 %)	19 (9,9 %)	0,374	25 (8,9 %)

Peritonitis	5 (5,6 %)	17 (8,9 %)	0,336	22 (7,8 %)
Platzbauch	1 (1,1 %)	1 (0,5 %)	0,653	2 (0,71%)
Nachblutung	6 (6,7 %)	17 (8,9 %)	0,532	23 (8,2 %)
Lymphfistel	4 (4,4 %)	23 (12 %)	0,045	27 (9,6 %)

* alle Chi-Quadrat-Test; Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

4.2.3 Univariate Analyse

Bei der univariaten Analyse möglicher anderer Einflussfaktoren (als der Diagnose) auf das frühpostoperative Outcome stellten sich folgende Parameter als signifikant beeinflussend heraus: Allgemeine Komplikationen traten vermehrt bei höherer ASA-Kategorie, bei erhöhtem BMI, längerer OP-Dauer, mehr intraoperativ transfundierten EK's und zusätzlicher Gefäß(teil)resektion auf. Perioperative verabreichte Antibiotika- und Sandostatingaben verringerten das Auftreten von allgemeinen Komplikationen (**Tab. 10**). Bei zusätzlichen Organteilresektionen und mehr intraoperativ transfundierten EK's traten postoperativ signifikant mehr spezielle Komplikationen sowie eine erhöhte Letalität auf. Die Zahl der Revisionen stieg mit zunehmender ASA-Kategorie sowie zunehmendem präoperativem Bilirubin-Wert (**Tab. 11**).

Der Anteil der Patienten mit POPF bei appliziertem Sandostatin (14,5 %) unterschied sich nicht signifikant vom Anteil derer ohne Sandostatin (9,5 %; $p=0,205$).

Tab. 10 Univariate Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Komplikationen, p -Werte

	allg. Kompl.	spez. Kompl.	Kompli. gesamt	Test
Diagnose (CP vs. CA)	0,082	0,97	0,823	1)
Geschlecht	0,308	0,052	0,066	1)
ASA-Kategorie	0,006	0,245	0,253	2)
BMI	0,041	0,914	0,849	2)
Alter	0,187	0,163	0,373	2)
Komorbidity Herz-Kreislauf	0,080	0,642	0,293	1)
Komorb. Diabetes mellitus präop.	0,882	0,728	0,681	1)
Komorb. Stoffwechsel (exkl. DM)	0,421	0,967	0,890	1)
Komorbidity muskuloskelettal	0,452	0,727	0,660	1)
Komorbidity gastroenterologisch	0,255	0,256	0,910	1)
Komorb. anderer maligner Tumor	0,225	0,667	0,767	1)

Komorbidität dermatologisch	0,610	0,361	0,286	1)
Komorbidität psychiatrisch	0,975	0,508	0,758	1)
Nikotinanamnese	0,175	0,735	0,800	1)
Alkoholanamnese	0,048	0,539	0,939	1)
präoperatives Bilirubin	0,511	0,411	0,290	2)
präoperative Leukozyten	0,415	0,768	0,365	2)
präoperatives CRP	0,704	0,402	0,095	2)
präoperativer Gallengangsstent	0,586	0,338	0,857	1)
präop. Gallengangsstent, letzte 30d	0,734	0,28	0,962	1)
high- vs. low-volume surgeon	0,514	0,846	0,987	1)
OP-Dauer	0,016	0,796	0,965	2)
zusätzliche Gefäß(teil)resektion	0,026	0,173	0,100	1)
zusätzliche Organ(teil)resektion	0,078	0,046	0,101	1)
Blumgart vs. klassische Technik	0,792	0,721	0,909	1)
Sandostatingabe perioperativ	0,028	0,685	0,909	1)
intraop. transfundierte EK's	< 0,001	0,005	< 0,001	2)
verwendete Antibiotika	n.s.	n.s.	n.s.	2)
perioperative Antibiotikagabe	0,045	0,796	0,435	1)

1) Chi-Quadrat-Test nach Pearson; 2) binär logistische Regression; Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Tab. 11 Univariate Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Letalität und Revisionen, *p*-Werte

	Revision	30-d-/Hosp.-Let.	Test
Diagnose (CP vs. CA)	0,116	0,591	1)
Geschlecht	0,846	0,166	1)
ASA-Kategorie	< 0,001	0,125	2)
BMI	0,584	0,468	2)
Alter	0,853	0,485	2)
Komorbidität Herz-Kreislauf	0,811	0,401	1)
Komorb. Diabetes mellitus präop.	0,232	0,406	1)
Komorb. Stoffwechsel (exkl. DM)	0,829	0,814	1)
Komorbidität muskuloskelettal	0,963	0,537	1)
Komorbidität gastroenterologisch	0,745	0,766	1)
Komorb. anderer maligner Tumor	0,392	0,715	1)
Komorbidität dermatologisch	0,744	0,848	1)
Komorbidität psychiatrisch	0,424	0,665	1)
Nikotinanamnese	0,391	0,082	1)
Alkoholanamnese	0,892	0,44	1)
präoperatives Bilirubin	0,036	0,228	2)
präoperative Leukozyten	0,957	0,065	2)
präoperatives CRP	0,417	0,239	2)
präoperativer Gallengangsstent	0,777	0,696	1)
präop. Gallengangsstent, letzte 30d	0,817	0,757	1)
high- vs. low-volume surgeon	0,435	0,857	1)
OP-Dauer	0,055	0,089	2)
zusätzliche Gefäß(teil)resektion	0,100	0,105	1)
zusätzliche Organ(teil)resektion	0,184	0,01	1)
Blumgart vs. klassische Technik	0,251	0,644	1)
Sandostatingabe perioperativ	0,051	0,614	1)
intraop. transfundierte EK's	0,004	0,002	2)
verwendete Antibiotika	n.s.	n.s.	2)
perioperative Antibiotikagabe	0,059	0,266	1)

1) Chi-Quadrat-Test nach Pearson; 2) binär logistische Regression; Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

4.2.4 Multivariate Analyse

Per binär logistischer Regression wurden die o. g. univariat signifikanten Parameter sowie Alter, Geschlecht, BMI, ASA-Kategorie und die Diagnose (CA vs. CP) auf signifikanten Einfluss durch multivariate Analyse geprüft, dabei waren bei zunehmenden intraoperativ transfundierten EK's die allgemeinen, speziellen und Komplikationsraten insgesamt, die Revisionsrate sowie die Letalität erhöht. Signifikant einflussnehmend auf die allgemeinen Komplikationen im Sinne einer erhöhten Komplikationsrate waren multivariat außerdem eine höhere ASA-Kategorie und der Verzicht auf eine Sandostatingabe. Männer hatten zudem ein 1,825-fach höheres Risiko als Frauen, eine Komplikation zu entwickeln (**Tab. 12, Tab. 13**). Das häufigere Auftreten von Lymphfisteln und POPF Grad C bei CA im Vergleich zu CP in der univariaten Analyse bestätigte sich in der multivariaten Analyse nicht. (Lymphfistel: $p=0,085$ (OR (Ref.=CP): 2,980); POPF C: $p=0,997$)

Tab. 12 Einflussfaktoren auf die Komplikationen - multivariat mittels binär logistischer Regression

Abhängige Variable unabhängige Variablen	p-Wert	Odds Ratio	95% KI, unterer Wert	95% KI, oberer Wert
Komplikationsrate gesamt				
Diagnose (Ref.=CP)	0,302	1,389	0,744	2,594
ASA-Kategorie	0,281	1,300	0,807	2,094
<u>intraop. transfundierte EK's</u>	< 0,001	1,660	1,237	2,163
Alter	0,182	0,982	0,957	1,008
BMI	0,691	1,013	0,950	1,080
<u>Geschlecht (Ref.=weiblich)</u>	0,020	1,825	1,100	3,027
spez. Komplikationsrate				
Diagnose (Ref.=CP)	0,349	1,349	0,721	2,524
<u>intraop. transfundierte EK's</u>	0,005	1,390	1,106	1,747
Geschlecht (Ref.=weiblich)	0,058	1,679	0,983	2,868
zusätzliche Organ(teil)resektion	0,148	1,996	0,742	2,954
BMI	0,880	1,005	0,943	1,071
ASA-Kategorie	0,212	1,353	0,842	2,174
Alter	0,100	0,978	0,953	1,004
allg. Komplikationsrate				
Diagnose (Ref.=CP)	0,229	1,693	0,719	3,989
<u>ASA-Kategorie</u>	0,013	2,093	1,168	3,751

BMI	0,138	1,063	0,981	1,152
<u>Sandostatingabe</u> (Ref.= nicht app.)	0,017	0,319	0,125	0,812
<u>intraop. transfundierte EK's</u>	0,002	1,530	1,176	1,988
periop. Antibiose (Ref.= nicht app.)	0,252	0,392	0,079	1,948
Alter	0,936	0,999	0,965	1,034
Geschlecht (Ref.=weiblich)	0,682	0,862	0,425	1,750
OP-Dauer	0,176	1,004	0,998	1,010
zusätzliche Gefäß(teil)resektion	0,738	1,233	0,362	4,197

Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Tab. 13 Einflussfaktoren auf die Letalität und Revisionen - multivariat mittels binär logistischer Regression

Abhängige Variable unabhängige Variablen	p-Wert	Odds Ratio	95% KI, unterer Wert	95% KI, oberer Wert
30d-/Hospitalletalität				
Diagnose (Ref.=CP)	0,607	0,633	0,111	3,610
ASA-Kategorie	0,120	2,620	0,777	8,833
<u>intraop. transfundierte EK's</u>	0,008	1,297	1,070	1,571
zusätzliche Organ(teil)resektion	0,086	4,178	0,816	21,393
Alter	0,420	1,032	0,956	1,114
BMI	0,562	1,050	0,890	1,238
Geschlecht (Ref.=weiblich)	0,473	0,586	0,136	2,521
Revision				
Diagnose (Ref.=CP)	0,238	2,421	0,557	10,520
<u>intraop. transfundierte EK's</u>	0,005	1,391	1,107	1,748
Geschlecht (Ref.=weiblich)	0,425	1,602	0,503	5,099
BMI	0,998	1,000	0,885	1,129
Alter	0,080	0,953	0,903	1,006
<u>ASA-Kategorie</u>	0,001	4,676	1,883	11,610
präoperatives Bilirubin	0,151	1,003	0,999	1,007

Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

4.3 Mikrobiologische Ergebnisse

4.3.1 Überblick über insgesamt nachgewiesene Erreger

Insgesamt wurden bei allen operierten Patienten im Zeitraum von 30 Tagen nach Operation $n=283$ relevante Erreger nachgewiesen, $n=89$ (30,5 %) Patienten waren besiedelt. Dabei wurden alle chirurgischen Kompartimente, der Harntrakt, die Atemwege, das Blut und die ZVK's betrachtet.

Davon waren:

- $n = 242$ (85,5 %) Bakterien
- $n = 41$ (14,5 %) Pilze

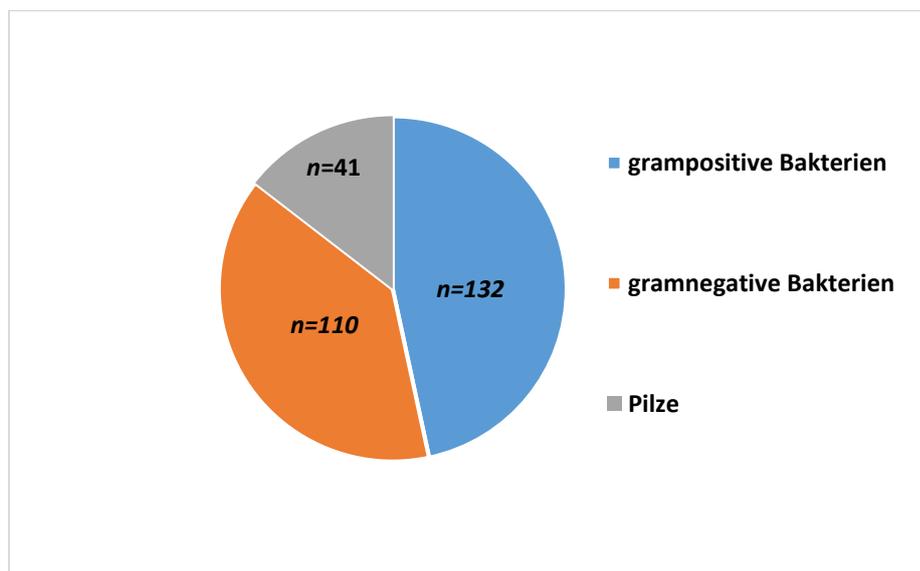


Abb. 2 Verteilung von grampositiven und -negativen Bakterien und Pilzen

Grampositive Bakterien (47 %) wurden vor Gramnegativen (39 %) und Pilzen (14 %) am häufigsten nachgewiesen. Die häufigsten fünf nachgewiesenen Einzelerreger waren in abnehmender Reihenfolge *Enterococcus faecium* (35, absolut), *Escherichia coli* (35), *Enterococcus faecalis* (34), *Candida albicans* (30) und *Staphylokokkus aureus* (17) (**Abb. 3**).

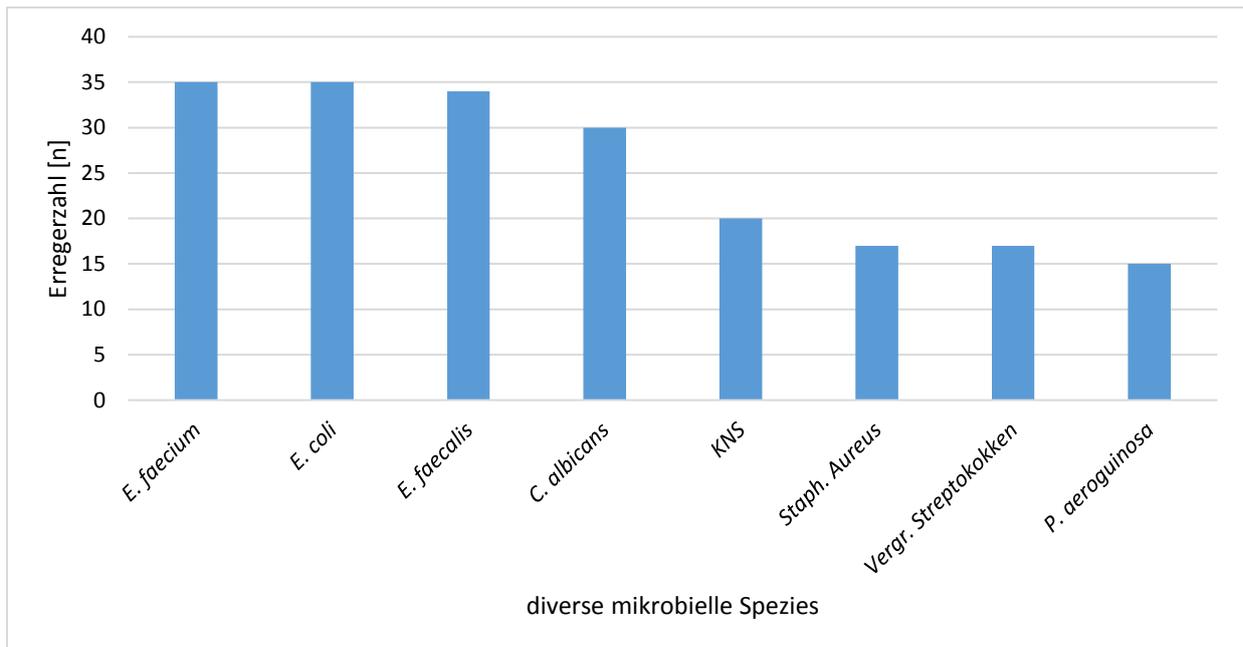


Abb. 3 Absolute Zahlen der am häufigsten vorkommenden Erreger nach PPPD

Mehr als drei Viertel (83,7 %) aller Erregernachweise stammten aus Abstrichen von operationsfeld-assoziierten Lokalisationen, nämlich Drainagesekreten (34,3 %), Wunden (18,0 %), Punktaten (15,9 %) und Abdominalhöhlen (15,5 %). 16,3 % aller Nachweise stammten aus Abstrichen von ZVK's und Atemwegen sowie Blut- und Urinkulturen (**Abb.4**).

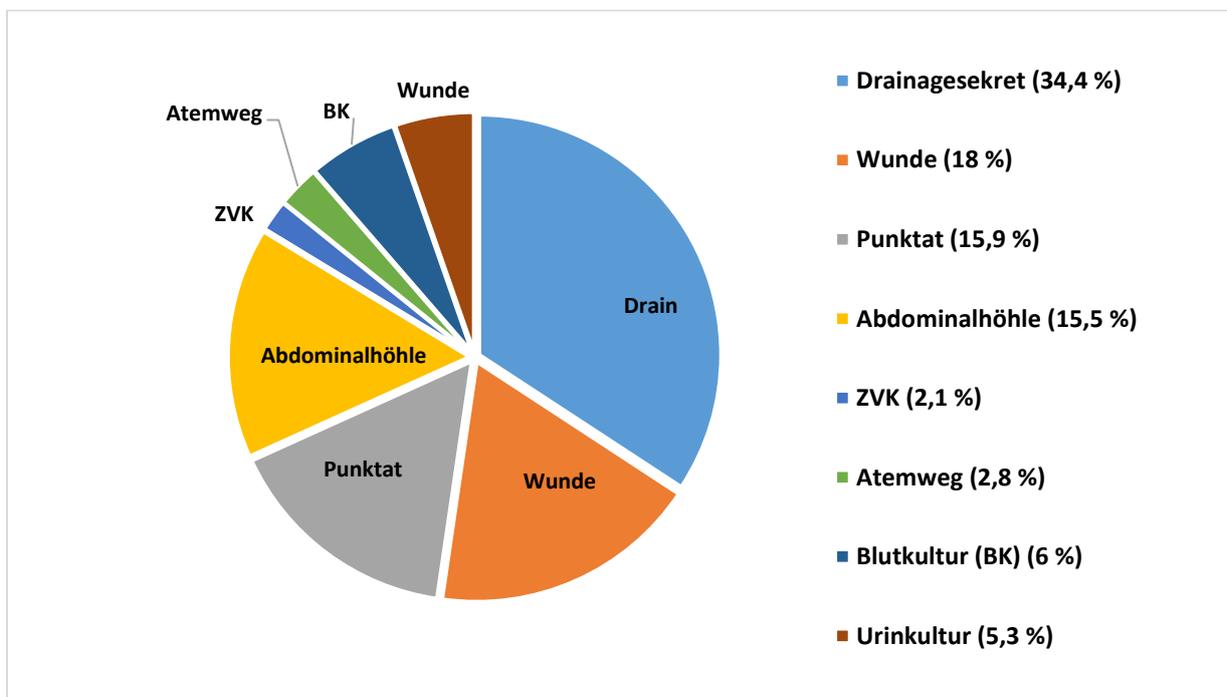


Abb. 4 Erreger nach Abstrichlokalisation, relativ in Bezug auf alle nachgewiesenen Erreger

Von den 283 Keimen wurden bei $n = 14$ Keimen relevante Resistenzen nachgewiesen, betrachtet wurden MRSA, VRE, 3-MRGN und 4-MRGN. Dies entspricht einem Anteil von 4,95 %, es handelte sich in allen Fällen um Bakterien. In 10 Fällen lag eine 3-MRGN-Multiresistenz vor und in 4 Fällen ein MRSA. Die, absolut gesehen, zwei häufigsten resistenten Bakterien waren MRSA (4) und *Pseudomonas aeruginosa* (3). Der Anteil von resistenten Bakterien an insgesamt gefundenen Bakterien derselben Spezies war bei *Actinetobacter baumannii* (50 %), *Staphylokokkus aureus* (23,53 %) und *P. aeruginosa* (20 %) am größten (**Tab. 14**).

Tab. 14 Resistenzmuster

	Anzahl [n], absolut
<i>Escherichia coli</i>	
3MRGN	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
3MRGN	3
<i>Klesbsiella oxytoca</i>	
3MRGN	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
3MRGN	1
<i>Actinetobacter baumani</i>	
3MRGN	1
<i>Staphylokokkus aureus</i>	
MRSA	4
<i>Enterobacter cloacae</i>	
3MRGN	2

4.3.2 Mikrobielle Besiedelung im Vergleich zwischen CA und CP

4.3.2.1 Alle Abstrichlokalisationen

Bei Einschluss aller Abstrichlokalisationen, sprich der chirurgischen Kompartimente, des Harntrakts, der Atemwege, des Blutes und der ZVK's zeigte sich vergleichend bei den beiden Patientengruppen folgende Verteilung:

- **Chronische Pankreatitis:** 28,9 % ($n=26$) aller Patienten waren nachgewiesen besiedelt
- **Pankreaskopfkarzinom:** 32,8 % ($n=63$) aller Patienten waren nachgewiesen besiedelt

Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p=0,509$).

Bei vergleichender Betrachtung der absoluten Erregerzahlen insgesamt sowie von grampositiven und gramnegativen Bakterien und Pilzen zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Grunderkrankungen (**Tab. 15**). Bei besiedelten Patienten wurden bei CA durchschnittlich $n=3,3$ Erreger und bei CP $n=2,9$ Erreger nachgewiesen ($p=0,431$).

Tab. 15 Bakterien und Pilze im Vergleich zwischen CA und CP

	Pankreaskopf-CA	Chronische Pankreatitis	p-Wert*
Erreger gesamt [n]	207 (\emptyset : 1,08/Patient)	76 (\emptyset : 0,84/Patient)	0,339
grampositive Bakterien [n]	94 (\emptyset : 0,49/Patient)	38 (\emptyset : 0,42/Patient)	0,564
gramnegative Bakterien [n]	85 (\emptyset : 0,44/Patient)	25 (\emptyset : 0,28/Patient)	0,168
Pilze [n]	28 (\emptyset : 0,15/Patient)	13 (\emptyset : 0,14/Patient)	0,559

* alle: Testverfahren lineare Regression; Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Häufigste Erreger waren bei CA Enterokokken (50), *E coli* (28) / *Candida spez.* (28) und Klebsiellen (17), bei CP waren es Enterokokken (19), *Candida spez.* (13) und vergrünende Streptokokken (9). Die Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen waren jeweils nicht signifikant (**Abb. 5**).

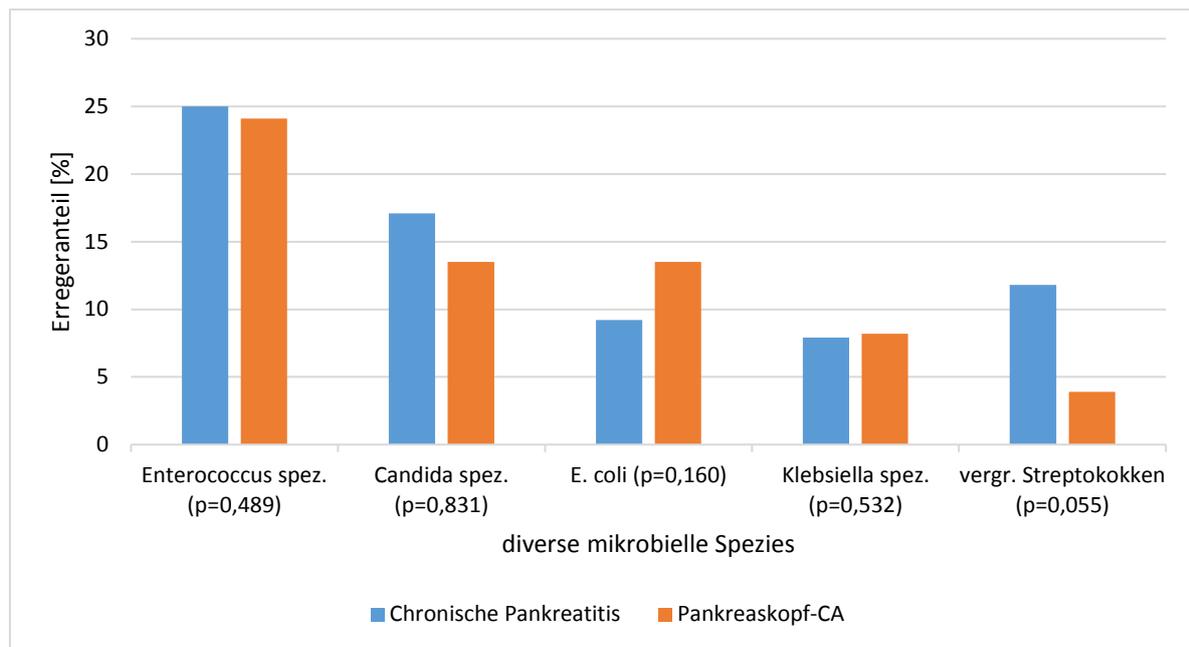


Abb. 5 Häufigste Erreger der Grunderkrankungen, relativ an Gesamtzahl aller Erreger der jeweiligen Kohorte

Bei Betrachtung der Anzahl der besiedelten Patienten im Vergleich zwischen den beiden Grunderkrankungen nach Lokalisation der Abstriche fiel ein signifikanter Unterschied beim Kompartiment „Urin“ auf, es waren bei CA 6,8 % aller Patienten besiedelt, während es bei CP nur 1,1 % waren ($p=0,041$). Bei allen anderen Kompartimenten waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen (**Tab. 16**). Der Vergleich der Zahlen von mit bestimmten Erregern besiedelten Patienten bei beiden Grunderkrankungen ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen CA und CP (**Tab. 17**). Die o. g. $n=14$ Bakterien mit relevanten Resistenzen waren auf 7 Patienten verteilt, davon 1 (1,1 %) mit CP und 6 (3,13 %) mit CA ($p=0,311$).

Tab. 16 Besiedelte Patienten im Vergleich zwischen CA und CP, nach Abstrichlokalisation

	Chronische Pankreatitis	Pankreaskopf-CA	p-Wert*
alle Lokalisationen [n]	26 (28,9 %)	63 (32,8 %)	0,509
Urin [n]	1 (1,1 %)	13 (6,8 %)	0,041
Atemweg [n]	0 (0 %)	5 (2,6 %)	0,122
Abdominalhöhle [n]	5 (5,6 %)	15 (7,8 %)	0,491
Wundabstrich [n]	8 (8,9 %)	14 (7,3 %)	0,641
BK aerob [n]	2 (2,2 %)	13 (6,8 %)	0,113
BK anaerob [n]	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Drain [n]	13 (14,4 %)	27 (14,1 %)	0,932

Punktat [n]	8 (8,9 %)	16 (8,3 %)	0,876
ZVK [n]	1 (1,1 %)	4 (2,1 %)	0,564

Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Tab. 17 Mikrobielles Erregerspektrum der Patienten im Vergleich zwischen CA und CP

	Chronische Pankreatitis	Pankreaskopf-CA	p-Wert*
Bakterien [n]	24 (26,7 %)	60 (31,3 %)	0,433
grampositive Bakterien [n]	21 (23,3 %)	50 (26 %)	0,625
Enterokokken [n]	14 (15,6 %)	36 (18,8 %)	0,513
Strepto-/Staphylokokken [n]	14 (15,6 %)	29 (15,1 %)	0,922
grampositive Bakt., sonstige [n]	0 (0 %)	3 (1,6 %)	0,233
gramnegative Bakt. [n]	16 (17,8 %)	41 (21,4 %)	0,486
Enterobacteriales [n]	13 (14,4 %)	37 (19,3 %)	0,323
gramnegative Anaerobier [n]	4 (4,4 %)	9 (4,7 %)	0,928
gramnegative Bakt., sonstige [n]	1 (1,1 %)	3 (1,6 %)	0,765
Pilze [n]	9 (10 %)	21 (10,9 %)	0,812

* alle: Testverfahren: Chi-Quadrat nach Pearson; Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

3.3.2.2 Operationsfeld-assoziierte Abstrichlokalisationen

Bei alleiniger Betrachtung der operationsfeld-assoziierten („surgical site“ [„SS“])

Abstrichlokalisationen, also Wunde, Abdominalhöhle, Drainage und Punktat zeigte sich vergleichend bei den beiden Patientengruppen folgende Verteilung:

- **Chronische Pankreatitis:** 24,4 % (n=22) aller Patienten waren nachgewiesen besiedelt
- **Pankreaskopfkarcinom:** 28,6 % (n=55) aller Patienten waren nachgewiesen besiedelt

Die Unterschiede waren nicht signifikant ($p=0,460$).

Bei vergleichender Betrachtung der absoluten Erregerzahlen insgesamt sowie von grampositiven und gramnegativen Bakterien und Pilzen zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Grunderkrankungen (**Tab. 18**). Bei besiedelten Patienten wurden bei CA durchschnittlich n=3 Erreger und bei CP n=2,9 Erreger nachgewiesen ($p=0,663$).

Tab. 18 Bakterien- und Pilz-Kolonisation im Vergleich zwischen CA und CP; SS

	Pankreaskopf-CA	Chronische Pankreatitis	p-Wert*
Erreger gesamt [n]	165 (Ø: 0,86/Patient)	72 (Ø: 0,8/Patient)	0,359
grampositive Bakterien [n]	75 (Ø: 0,39/Patient)	36 (Ø: 0,4/Patient)	0,881
gramnegative Bakterien [n]	65 (Ø: 0,34/Patient)	23 (Ø: 0,26/Patient)	0,138
Pilze [n]	25 (Ø: 0,13/Patient)	13 (Ø: 0,14/Patient)	0,745

*Alle Testverfahren: lineare Regression; Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Häufigste Erreger in SS waren bei CP Enterokokken (18), Candida spez. (13), vergrünende Streptokokken (9) und Klebsiellen (6), bei CA waren es Enterokokken (45), Candida spez. (25), *E. coli* (17) und Klebsiellen (17). Die Unterschiede waren bei den vergrünenden Streptokokken zwischen den beiden Patientengruppen signifikant ($p=0,032$), bei CP stellten diese 12,5 % und bei CA 4,2 % aller nachgewiesenen Keime dar (**Abb. 6**).

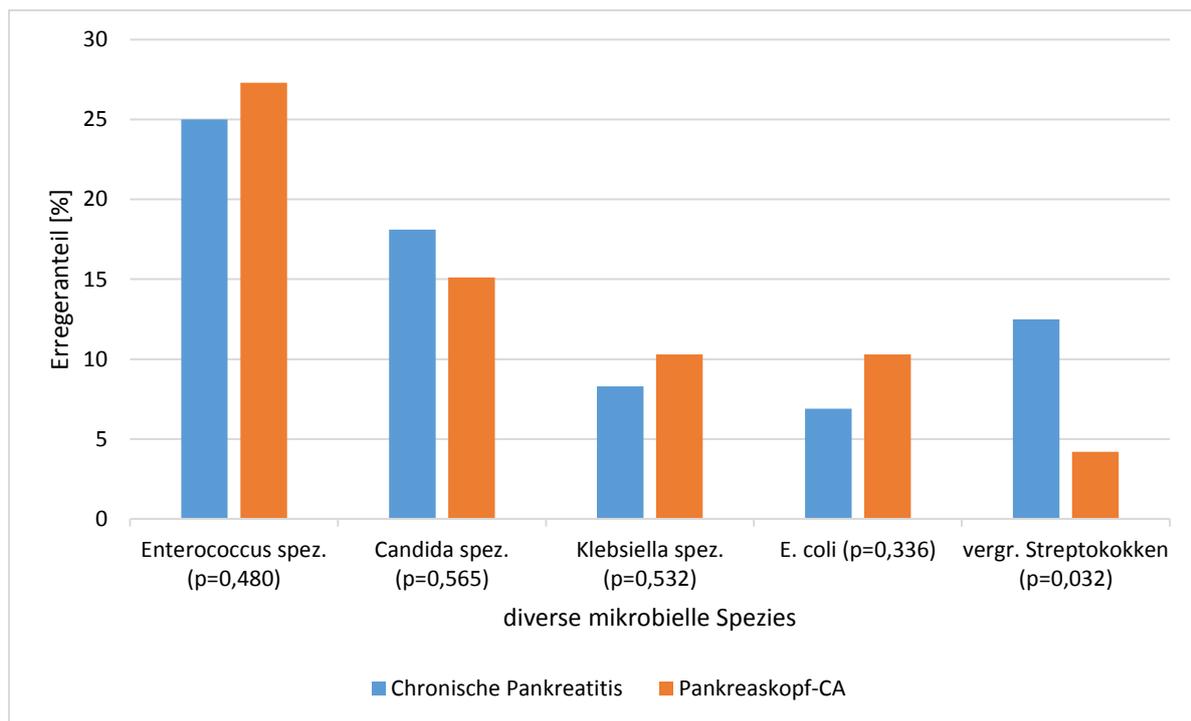


Abb. 6 Häufigste Erreger nach Grunderkrankung, relativ an Gesamtzahl der Erreger der jeweiligen Kohorte; SS

4.3.3 Univariate Analyse

Bei der univariaten Analyse möglicher anderer präoperativer Einflussfaktoren auf das Vorhandensein einer nachgewiesenen postoperativen mikrobiellen Besiedelung (alle Abstrichlokalisationen) stellte sich das Geschlecht als signifikanter, einflussnehmender Parameter heraus. 38,4 % aller operierten Männer waren besiedelt, wohingegen es bei Frauen nur 20,9 % waren ($p=0,002$) (**Tab. 19**). Bei Betrachtung der einzelnen Lokalisationen in Bezug auf geschlechterspezifische Unterschiede zeigte sich im Kompartiment „Wunde“ ein signifikanter Unterschied. 10,5 % aller Männer und nur 3,6 % aller Frauen waren dort besiedelt ($p=0,037$). Auch in Bezug auf SSI nahm das Geschlecht signifikant Einfluss: 33,7 % aller Männer hatten eine SSI, während es bei Frauen 19,1 % waren (**Tab. 19**).

Tab. 19 Univariate Analyse möglicher präop. Einflussfaktoren auf die mikrobielle Besiedelung und SSI

		Besiedelte Patienten [n]	p-Wert	Patienten mit SSI [n]	p-Wert
Chronische Pankreatitis		26 (28,9 %)	0,509 ¹⁾	22 (24,4 %)	0,361 ¹⁾
Pankreaskopfkarzinom		63 (32,8 %)		57 (29,7 %)	
Alter		-	0,343 ²⁾	-	0,161 ²⁾
Geschlecht	m	66 (38,4 %)	0,002 ¹⁾	58 (33,7 %)	0,008 ¹⁾
	w	23 (20,9 %)		21 (19,1 %)	
BMI		-	0,425 ²⁾	-	0,685 ²⁾
ASA-Kategorie		-	0,080 ²⁾	-	0,262 ²⁾
Nikotinanamnese	1	26 (27,7 %)	0,319 ¹⁾	26 (27,7 %)	0,925 ¹⁾
	0	63 (33,5 %)		53 (28,2 %)	
Alkoholanamnese	1	16 (29,1 %)	0,661 ¹⁾	16 (29,1 %)	0,843 ¹⁾
	0	73 (32,2 %)		63 (27,8 %)	
Präoperatives Bilirubin		-	0,843 ²⁾	-	0,786 ²⁾
Präoperatives CRP		-	0,436 ²⁾	-	0,129 ²⁾
Präoperative Leukozyten		-	0,992 ²⁾	-	0,405 ²⁾
Gallengangsstent letzte 30d	1	22 (32,4 %)	0,872 ¹⁾	22 (32,4 %)	0,360 ¹⁾
	0	67 (31,1 %)		57 (26,6 %)	
Gallengangsstent gesamt	1	31 (30,7 %)	0,815 ¹⁾	31 (30,7 %)	0,454 ¹⁾
	0	58 (32 %)		48 (26,5 %)	

1) Chi-Quadrat-Test nach Pearson; 2) binär logistische Regression; Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Tab. 20 Univariate Analyse des Einflusses von Komorbiditäten auf die mikrobielle Besiedelung und SSI

KOMORBIDITÄT		Besiedelte Patienten [n]	p-Wert*	Patienten mit SSI [n]	p-Wert*
Herz-Kreislauf-Erkrankung	1	52 (32,2 %)	0,569	43 (26,7 %)	0,573
	0	43 (35,3 %)		36 (29,8 %)	
Diabetes mellitus	1	23 (28,8 %)	0,270	19 (23,8 %)	0,316
	0	72 (35,6 %)		60 (29,7 %)	
sonstige Stoffwechsel- erkrankung	1	13 (37,1 %)	0,644	11 (31,4 %)	0,631
	0	82 (33,2 %)		68 (27,5 %)	
gastrointestinale Erkrankung	1	12 (32,4 %)	0,862	7 (18,9 %)	0,186
	0	83 (33,9 %)		72 (29,4 %)	
muskuloskelettale Erkrankung	1	1 (10 %)	0,107	2 (20 %)	0,566
	0	94 (34,6 %)		77 (28,3 %)	
maligner Tumor (exkl. Pan.)	1	6 (30 %)	0,717	5 (25 %)	0,755
	0	89 (34 %)		74 (28,2 %)	
dermatologische Erkrankung	1	0 (0 %)	0,475	0 (0 %)	0,532
	0	95 (33,8 %)		79 (28,1 %)	
psychiatrische Erkrankung	1	4 (80 %)	0,027	3 (60 %)	0,108
	0	91 (32,9 %)		76 (27,4 %)	

* alle Testverfahren: Chi-Quadrat-Test nach Pearson; Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Von den analysierten Komorbiditäten der Patienten hatten psychiatrische Erkrankungen einen signifikanten Einfluss auf die mikrobielle Besiedelung. 80 % aller Patienten mit psychiatrischer Nebendiagnose waren besiedelt, bei Patienten ohne psychiatrische Nebendiagnose waren es lediglich 32,9 % ($p=0,027$). Die anderen Komorbiditäten hatten keinen signifikanten Einfluss auf die mikrobielle Besiedelung und das Auftreten von SSI (**Tab. 20**).

Die univariate Analyse möglicher anderer perioperativer Einflussfaktoren auf das Vorhandensein einer nachgewiesenen postoperativen mikrobiellen Besiedelung (alle Abstrichlokalisationen) ergab keine signifikanten Zusammenhänge. Patienten mit zusätzlicher Organ(teil)resektion hatten jedoch signifikant häufiger SSI als Patienten ohne zusätzliche Resektionen (47,8 % vs. 26,3 %) (**Tab. 21**).

Die Inzidenz von POPF korrelierte signifikant mit dem Vorkommen von SSI: bei 76,7 % aller Patienten mit POPF und 22,2 % ohne POPF traten SSI auf ($p < 0,001$).

Tab. 21 Univariate Analyse möglicher perioperativer Einflussfaktoren auf die mikrobielle Besiedelung und SSI

		Besiedelte Patienten [n]	p-Wert	Patienten mit SSI [n]	p-Wert
OP-Dauer		-	0,292 ²⁾		0,955 ²⁾
Operateur					
„high-volume surgeon“		32 (34,8 %)	0,418 ¹⁾	27 (29,3 %)	0,729 ¹⁾
„low-volume surgeon“		57 (30 %)		52 (27,4 %)	
zusätzl. Gefäß(teil)resektion	1	9 (45 %)	0,180 ¹⁾	6 (30 %)	0,837 ¹⁾
	0	80 (30,5 %)		73 (27,9 %)	
zusätzl. Organ(teil)resektion	1	10 (43,5 %)	0,199 ¹⁾	11 (47,8 %)	0,027¹⁾
	0	79 (30,5 %)		68 (26,3 %)	
perioperative Antibiose	1	9 (30 %)	0,835 ¹⁾	6 (20 %)	0,296 ¹⁾
	0	80 (31,9 %)		73 (29,1 %)	
Sandostatingabe	1	26 (34,2 %)	0,561 ¹⁾	23 (30,3 %)	0,609 ¹⁾
	0	63 (30,6 %)		56 (27,2 %)	
intraop. transfundierte EK's		-	0,670 ²⁾		0,506 ²⁾
Anastomose nach Blumgart		9 (21,4 %)	0,068 ¹⁾	7 (16,7%)	0,076 ¹⁾
klassische Anastomose		86 (35,8 %)		72 (30 %)	
Verwendete Antibiotika					
Mezlocillin/ (Ref.) Sulbactam		-			
Ciprofloxacin/Metronidazol		-	0,614 ²⁾		0,811 ²⁾
Cefuroxim/Metronidazol		-	0,157 ²⁾		0,322 ²⁾
Mezlocillin/Metronidazol		-	0,518 ²⁾		0,915 ²⁾

1) Chi-Quadrat-Test nach Pearson; 2) binär logistische Regression; Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

4.3.4 Multivariate Analyse

Multivariat analysiert, war der Einfluss der Grunderkrankung auf die Inzidenz von SSI signifikant: Patienten mit CA hatten ein 2-fach höheres Risiko als Patienten mit CP, eine SSI zu bekommen. Außerdem bestätigte sich der Einfluss des Geschlechtes auf das Vorhandensein einer postoperativen mikrobiellen Besiedelung. Das Risiko für Männer, postoperativ besiedelt zu werden, war 3,2-fach größer als jenes für Frauen. Der univariat signifikante Einfluss von psychiatrischen Nebendiagnosen auf die mikrobielle Besiedelung wurde multivariat nicht verifiziert.

Außerdem hatten Männer ein 2,3-fach höheres Risiko als Frauen, postoperativ eine SSI zu erleiden. Bei Patienten mit zusätzlicher Organ(teil)resektion stieg das Risiko für eine SSI um das 2,6-Fache im Vergleich zu Patienten ohne zusätzliche Resektion (**Tab. 22**).

Tab. 22 Multivariate Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die mikrobielle Besiedelung mittels binär logistischer Regression

abhängige Variable unabhängige Variablen	p-Wert	Odds Ratio	95% KI, unterer Wert	95% KI, oberer Wert
Besiedelte Patienten ges.				
Diagnose (Ref.=CP)	0,141	1,718	0,836	3,532
psychiatrische Komorbidität	0,060	0,095	0,009	1,011
BMI	0,561	1,020	0,954	1,091
Alter	0,184	0,981	0,953	1,009
ASA-Kategorie				
Geschlecht (Ref.=weiblich)	< 0,001	3,244	1,724	6,104
Patienten mit Erregernachweis im Urin				
Diagnose (Ref.=CP)	0,110	5,945	0,669	52,828
BMI	0,744	1,025	0,902	1,165
Alter	0,977	0,993	0,938	1,051
ASA-Kategorie	0,485	1,417	0,533	3,764
Geschlecht (Ref.=weiblich)	0,580	1,369	0,450	4,169
SSI				
<u>Diagnose</u> (Ref.=CP)	0,048	2,025	1,007	4,074
<u>Geschlecht</u> (Ref.=weiblich)	0,008	2,257	1,241	4,104
Alter	0,092	0,978	0,952	1,004
BMI	0,867	1,008	0,943	1,078
ASA-Kategorie	0,204	1,396	0,835	2,335
<u>zusätzl. Organ(teil)resektion</u> (Ref.=keine)	0,037	2,593	1,057	6,362

Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

4.4 Ergebnisse Karzinompatienten

4.4.1 Tumordaten deskriptiv

Bei den 192 Karzinompatienten befanden sich zum Operationszeitpunkt 167 (87%) im UICC Stadium II. In jeweils einem Fall lag ein Zystadenokarzinom sowie ein muzinöses nichtzystisches Karzinom vor, die restlichen 190 waren Adenokarzinome. Neun Patienten (4,7%) waren bereits fernmetastasiert und mehr als die Hälfte hatte Lymphknotenmetastasen (66,7%). Es konnte in 125 (65,1%) operativ eine R0-Situation geschaffen werden (**Tab. 23**).

Tab. 23 Tumorhistopathologie und UICC-Stadien

	Häufigkeit [n] (%)		Häufigkeit [n] (%)
UICC-Stadium		TNM (T)	
0	0	T1	8 (4,2 %)
1	14 (7,3%)	T2	13 (6,8 %)
2	167 (87 %)	T3	168 (87,5 %)
3	2 (1 %)	T4	3 (1,4 %)
4	9 (4,7 %)		
TNM (N)		TNM (M)	
N0	64 (33,3 %)	M0	183 (95,3 %)
N1	128 (66,7 %)	M1	9 (4,7 %)
R		Grading	
R0	125 (65,1%)	G1	18 (9,4 %)
R1	52 (27,1%)	G2	109 (56,8 %)
R2	4 (2,1 %)	G3	57 (29,7 %)
Rx	11 (5,7 %)	Gx	8 (4,2 %)

Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

4.4.2 Langzeitüberleben

Von den 192 operierten Patienten verstarben sieben Patienten bereits während des Aufenthaltes, von den restlichen 185 Patienten konnten 161 Patienten im Sinne des „follow-up“ nachrecherchiert werden (87 %). Im Mittel betrug die Überlebenszeit bei den $n = 168$ Patienten 50,8 Monate

(Mittelwert), im Median waren es 26,5 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug, per Kaplan-Meier-Schätzung berechnet, 24,9 % (**Abb. 7**).

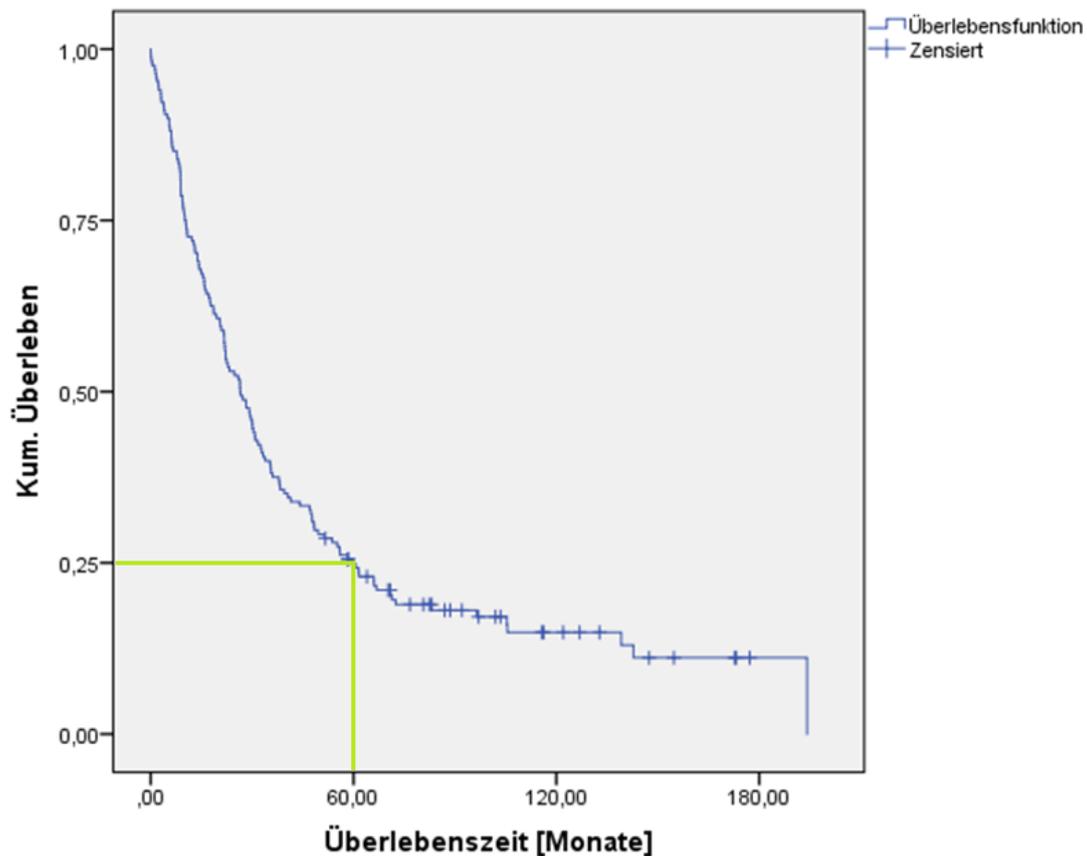


Abb. 7 Überlebensfunktion von Karzinompatienten nach PPPD - Kaplan-Meier-Schätzung

Per Cox-Regression wurden die Parameter der TNM-Klassifikation sowie das R-Stadium als mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben analysiert:

Patienten mit T4 hatten eine 5,7-fach höhere Wahrscheinlichkeit als solche mit T1 im Beobachtungszeitraum zu versterben ($p=0,030$). Ebenfalls eine höhere Wahrscheinlichkeit, im Beobachtungszeitraum zu versterben, hatten Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu solchen ohne, Patienten mit einem R2-Status im Vergleich zu solchen mit R0-Status und Patienten mit Fernmetastasen im Vergleich zu solchen ohne (**Tab. 24**).

Tab. 24 Einflussfaktoren auf die Überlebensfunktion bei CA nach PPPD in der Cox-Regression

unabhängige Variablen (Tod als definiertes Ereignis)	p-Wert	Odds Ratio	95% KI, unterer Wert	95% KI, oberer Wert
TNM (T)				
T1 (Ref.)				
T2	0,131	2,604	0,752	9,016
T3	0,073	2,519	0,917	6,918
T4	0,030	5,706	1,186	27,452
TNM (N)				
N0 (Ref.)				
N1	0,000	2,303	1,531	3,465
TNM (M)				
M0 (Ref.)				
M1	0,022	2,446	1,138	5,259
R-Status				
R0 (Ref.)				
R1	0,401	1,179	0,860	1,840
R2	0,002	5,294	1,946	15,308
(RX)	0,167	0,596	0,309	1,330

Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

4.5 Übersichtstabellen Ergebnisse

Die beiden Tabellen **Tab. 25** und **Tab. 26** fassen auserwählte, relevante Ergebnisse der uni- und multivariaten Analysen zusammen.

Tab. 25 Relevantesten Ergebnisse von CP und CA im Vergleich

	Chronische Pankreatitis	Pankreaskopf-CA	p-Wert
Gesamt [n]	90 (31,9 %)	192 (68,1 %)	
Alter [Jahre] (Mittelwert)	52,4	65,6	< 0,001
Geschlechterverhältnis [m/w]	3,1	1,2	0,001
BMI [kg/m²] (Median)	23,4	25,0	< 0,001
ASA-Kategorie (Mittelwert)	2,1	2,3	0,023
Aufenthaltsdauer [d] (Mittelwert)	21,1	24,6	0,059
Herz-Kreislauf-Erkr. [n]	33 (36,7 %)	128 (66,7 %)	< 0,001
Operationsdauer [min] (Mittelwert)	248,5	258,5	0,068
verabreichte EK's pro Patient [n]	0,79	0,73	0,677
Komplikation (allg.+spez.) [n]	47 (52,2 %)	103 (53,6 %)	0,832
allgemeine Komplikation [n]	13 (14,4 %)	45 (23,4 %)	0,082
spezielle Komplikation [n]	41 (45,6 %)	87 (45,3 %)	0,970
Revision [n]	5 (5,6 %)	22 (11,5 %)	0,116
30-d-/Hospital-Letalität [n]	3 (3,3 %)	7 (3,65%)	0,591
SSI	22 (24,4 %)	57 (29,7 %)	0,361
besiedelte Patienten ges. [n]	26 (28,9 %)	63 (32,8 %)	0,509
grampositive Bakterien [n]	38 (Ø: 0,42/Patient)	94 (Ø: 0,49/Patient)	0,564
gramnegative Bakterien [n]	25 (Ø: 0,28/Patient)	85 (Ø: 0,44/Patient)	0,168
Pilze [n]	13 (Ø: 0,14/Patient)	28 (Ø: 0,15/Patient)	0,559
besiedelte Patienten „Surgical Site“ [n]	22 (24,4 %)	55 (28,6 %)	0,460

Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Tab. 26 Relevanteste Ergebnisse der multivariaten Analysen

abhängige Variable unabhängige Variablen	p-Wert	Odds Ratio	95% KI, unterer Wert	95% KI, oberer Wert
Komplikationsrate gesamt				
intraop. transfundierte EK's	< 0,001	1,660	1,237	2,163
Geschlecht (Ref.=weiblich)	0,020	1,825	1,100	3,027
spez. Komplikationsrate				
Diagnose (Ref.=CP)	0,349	1,349	0,721	2,524
intraop. transfundierte EK's	0,005	1,390	1,106	1,747
allg. Komplikationsrate				
Diagnose (Ref.=CP)	0,229	1,693	0,719	3,989
ASA-Kategorie	0,013	2,093	1,168	3,751
Sandostatingabe (Ref.= nicht app.)	0,017	0,319	0,125	0,812
intraop. transfundierte EK's	0,002	1,530	1,176	1,988
30d-/Hospitalletalität				
Diagnose (Ref.=CP)	0,607	0,633	0,111	3,610
intraop. transfundierte EK's	0,008	1,297	1,070	1,571
Revision				
Diagnose (Ref.=CP)	0,238	2,421	0,557	10,520
intraop. transfundierte EK's	0,005	1,391	1,107	1,748
ASA-Kategorie	0,001	4,676	1,883	11,610
Besiedelte Patienten ges.				
Diagnose (Ref.=CP)	0,141	1,718	0,836	3,532
Geschlecht (Ref.=weiblich)	< 0,001	3,244	1,724	6,104
SSI				
Diagnose (Ref.=CP)	0,048	2,025	1,007	4,074
Geschlecht (Ref.=weiblich)	0,008	2,257	1,241	4,104
zusätzl. Organ(teil)resektion (Ref.=keine)	0,037	2,593	1,057	6,362

Abkürzungserklärungen siehe Abkürzungsverzeichnis

5 Diskussion

5.1 Allgemein

In der chirurgischen Praxis stellt das postoperative Outcome nach Operationen einen wichtigen Qualitätsindikator für eine adäquate Behandlung und Versorgung von Patienten dar und es liegt im Sinne der Patienten sowie der Kliniken, dieses kontinuierlich zu verbessern.

Die vorliegende Arbeit fokussierte sich auf die PPPD, nach der trotz Senkung der Letalität auf unter 5 % in Zentren mit hohem Fallaufkommen eine noch hohe Morbidität und damit verbundene Kosten sowie Einbußen der Lebensqualität auftreten.^(27,58–62,104) Dies rechtfertigt weitere Forschungsarbeiten mit der Zielstellung, durch ein besseres Verständnis die Qualität der Versorgung weiter zu verbessern. Eine Rolle kann dabei der mögliche Einfluss der Grunderkrankung auf das postoperative Outcome, hier insbesondere charakterisiert durch die mikrobielle Besiedelung und SSI, spielen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich die Krebserkrankung nachteiliger auf den Allgemein- sowie Immunstatus auswirkt als es bei chronischer Pankreatitis der Fall ist und sich dies im frühpostoperativen Outcome widerspiegeln würde.

In der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. wurden im Zeitraum von 11/2002 bis 2015 $n=308$ einer PPPD unterzogen. Bei $n=282$ auswertbaren Patienten ergab die histologische Diagnose in 190 Fällen (68,1 %) ein CA und in 92 Fällen (31,9 %) eine CP, die 30-d-/Hospitalletalität lag bei 3,5 % und lag damit, vergleichbar mit anderen, in der internationalen Literatur als „high volume“ bezeichneten Kliniken, unter 5 % sowie deutlich unter den von Nimptsch *et al.* proklamierten 6,0 % deutschlandweit im Durchschnitt in den Jahren 2009-2013.^(27,58–63) Die Letalität stellt als hartes Kriterium einen gut vergleichbaren Parameter des frühpostoperativen Outcomes dar.

Es traten bei 53,2 % aller Patienten Komplikationen auf, die perioperative Morbidität liegt damit im in entsprechender Literatur angegebenen Bereich nach PPPD von 31-58 %.^(64–68)

Bei einer Revisionsrate von 9,6 % zeigte sich in der o. g. Klinik ein mit internationaler Literatur vergleichbarer Wert: Diener *et al.* beschrieben in einer Metastudie in durchschnittlich 9,8 % aller Fälle nach PPPD Reoperationen.⁽⁴⁶⁾

Die häufig nach PPPD auftretenden Komplikationen wie Magenentleerungsstörung, Pankreasfistel und biliäre Fistel kommen in internationalen Publikationen bei 6-46 %,

respektive 7,2-33,6 % und 1-7,2 % aller Patienten vor.^(26,46,47,52,64,66,68,72,73) Die entsprechenden Komplikationsraten an o. g. universitärer Klinik lagen mit 7,1 % (DGE), 10,6 % (POFP) und 1,8 % (biliäre Fistel) im unteren Bereich, wobei die Beurteilung über das Vorhandensein der jeweiligen Komplikationen der Expertise der jeweiligen Operateure und Stationsärzte oblag und retrospektiv nicht festgestellt werden konnte, ob dies anhand einheitlicher, definierter Kriterien erfolgt war. Jedoch erfassten die o. g. internationalen Publikationen die Komplikationen ebenfalls nicht nach einheitlicher Definition, sodass ein Vergleichen des frühpostoperativen Outcomes über harte Parameter wie der Letalität oder der Revisionsrate hier sinnvoller erscheint.

Bezüglich der SSI-Rate nach PPPD finden sich in Einzelpublikationen sehr heterogene Werte von 6,3 %, 35 % sowie 60 %.^(47,74,82) Trotz des retrospektiven Studiendesigns gelang es in der vorliegenden Arbeit, anhand von Radiologie-, Mikrobiologie- und Laborbefunden sowie Epikrisen und Verlegungsberichten das Vorhandensein von SSI einheitlich nach der CDC-Definition zu beurteilen und ein Auftreten bei 28 % aller Patienten zu ermitteln.⁽⁷⁶⁾

Die nachgewiesenen Erreger setzten sich aus 47 % grampositiven Bakterien, 39 % gramnegativen Bakterien und 14 % Pilzen zusammen, 83,7 % der Erreger waren aus Operationsfeld-assoziierten Kompartimenten. 4,95 % aller Bakterien waren MRSA, VRE oder MRGN. Die an erster Stelle am häufigsten nachgewiesenen Erreger in Operationsfeld-assoziierten Kompartimenten waren Enterokokken, gefolgt von *Candida* spez., Klebsiellen sowie *E. coli*. Auch in verschiedenen internationalen Studien bilden nach PD in chirurgischen Kompartimenten Enterokokken die größte Gruppe, *E. coli*, *Candida* spez. und Klebsiellen werden ebenfalls zu den häufigsten Erregern gezählt.^(58,85,97,98,100,110,111)

Insgesamt zeigt sich also ein frühpostoperatives Outcome, welches im internationalen Vergleich ansprechend zu Buche schlägt und damit eine gute Grundlage für einen Vergleich der beiden Grunderkrankungen bietet.

Die Metastudien von Chen *et al.*, Yang *et al.* sowie der Review von Diener *et al.* zeigen, dass zwischen der OP nach Kausch-Whipple und PPPD bei Pankreaskopfkarcinomen keine signifikanten Unterschiede bei der Gesamtmorbidität und bei Wundinfekten vorliegen, sodass bei unzureichender Studienlage bei PPPD auch Publikationen mit PD im Allgemeinen mit einbezogen, jedoch immer entsprechend ausgewiesen wurden.^(46,112,113)

5.2 Chronische Pankreatitis vs. Pankreaskopfkarzinom

Bei vergleichender Betrachtung der **Morbidität** nach PPPD zeigte sich univariat eine nicht signifikante Tendenz zu mehr allgemeinen Komplikationen bei CA im Vergleich zu CP (23,4 % vs. 14,4 %; $p=0,082$), in der multivariaten Analyse hatten Patienten mit CA ein 1,6-fach erhöhtes Risiko (OR) für allgemeine Komplikationen, welches ebenfalls nicht signifikant war, jedoch die Tendenz bekräftigte (**Tab. 7, Tab. 12**). Des Weiteren gab es univariat eine Tendenz zu mehr Revisionen bei CA im Vergleich zu CP (11,5 % vs. 5,6 %; $p=0,116$), hier lag das Odds Ratio für CA verglichen mit CP bei 2,42 ($p=0,238$) (**Tab. 7, Tab. 13**). In der univariaten Analyse zeigten sich signifikant mehr Lymphfisteln bei CA, multivariat war der Zusammenhang nicht signifikant.

Die Raten der speziellen und der Gesamtkomplikationen lagen jedoch mit 45,6 % bei CA und 45,3 % bei CP bzw. 53,6 % bei CA und 52,2 % bei CP überraschend nah beieinander und unterschieden sich nicht signifikant. Gastinger *et al.* beschrieben nach PPPD mehr Fälle von Multiorganversagen bei CA im Vergleich zu CP, was in der hier vorgelegten Studie zur Gruppe der allgemeinen Komplikationen gezählt wurde, und bekräftigen damit die hier aufgezeigte Tendenz zu mehr allgemeinen Komplikationen bei CA.⁽⁶¹⁾

Bezüglich der **Letalität** als klar definiertes, hartes Kriterium zeigte sich in der Auswertung mit 3,65 % bei CA zu 3,3 % bei CP kein signifikanter Unterschied (**Tab. 7**). Im Gegensatz dazu beschrieben Nimpsch *et al.* in einer 2016 veröffentlichten Studie mit 17.872 PPPD in Deutschland im Zeitraum von 2009-2013 eine Hospitalletalität von 6,3 % bei malignen Erkrankungen des Pankreas im Vergleich zu 2,0 % bei chronischer Pankreatitis.⁽⁶³⁾ Auch wenn die Kategorie „maligne Erkrankung des Pankreas“ nicht in allen Fällen einem Pankreaskopfkarzinom gleichzusetzen ist, stellen Adenokarzinome einen Großteil aller malignen Tumore des Pankreas dar und bei PPPD werden Tumore des Pankreaskopfes reseziert, sodass aufgrund der hohen Fallzahlen entgegen eigener Beobachtungen von einem signifikanten Unterschied zwischen CA und CP bezüglich der Letalität ausgegangen werden kann.⁽⁴⁾ Bekräftigt wird dies durch eine ebenfalls fallzahlstarke Studie aus den USA von 1988-2003 mit 103.222 Patienten, bei der Patienten verschiedenen Arten von Pankreasresektionen unterzogen wurden. Hierbei zeigte sich ein 40 % höheres Risiko bei maligner Diagnose, während des Krankenhausaufenthaltes zu versterben, als mit gutartiger Diagnose.⁽¹¹⁴⁾ Auch Gastinger *et al.* zeigten eine signifikant höhere Letalität bei Patienten mit CA im Vergleich zu CP bei 2003 Eingriffen am Pankreas, und Alsfasser *et al.* beschrieben in Deutschland bei 9.566 am Pankreas operierten Patienten eine 95 % höhere Hospitalletalität bei Pankreaskarzinom im Vergleich zu chronischer Pankreatitis.^(61,115)

Insgesamt wurden bei CP bei 28,9 % aller Patienten potenziell pathogene Keime nachgewiesen, bei CA waren es 32,8 %, in den Operationsfeld-assoziierten Kompartimenten waren es 24,4 % bei CP und 28,6 % bei CA, die Unterschiede waren jeweils nicht signifikant. Die Rate der **SSI** lag bei CA mit 29,7 % minimal höher als die **Besiedelungsrate** in den Operationsfeld-assoziierten Kompartimenten, was sich dadurch erklären lässt, dass nicht in allen Fällen von SSI ein mikrobieller Nachweis gelang. Bei CP entsprach die SSI-Rate mit 24,4 % der Besiedelungsrate (SS), weil in allen Fällen von SSI Erreger nachgewiesen werden konnten. Auch der Unterschied zwischen CA und CP bezüglich der SSI-Rate war univariat nicht signifikant, obwohl sie, wie bei der Besiedelungsrate, tendenziell bei CA höher lag. In der multivariaten Analyse zeigte sich jedoch die Diagnose CA als Risikofaktor für SSI: Patienten mit CA hatten ein 2-fach höheres Risiko für SSI als Patienten mit CP ($p=0,048$) (**Tab. 22**). Zu mikrobiellen Besiedelungsraten und SSI finden sich in der internationalen Literatur nach eigener Kenntnis keine direkten Vergleiche zwischen CP und CA nach PPPD, jedoch einzelne, retrospektiv-unizentrische Studien, die zwischen benigner und maligner Diagnose nach PD allgemein bezüglich infektiöser Komplikationen vergleichen: Barreto *et al.* stellten in Indien bei 275 Probanden nach PD keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf postoperative Wundinfektionen fest.⁽⁸⁰⁾ Zu derselben Aussage kamen Zhang *et al.* in Bezug auf postoperative SSI, Bakteriämien und Pneumonien bei 212 Patienten mit benignem oder malignem Tumor, in Studien von Poruk *et al.* und Suragul *et al.* waren benigne und maligne Diagnosen ebenfalls keine Prädiktoren für SSI.^(77,85,96) Hu *et al.* zeigten jedoch in China bei 236 Patienten ein signifikant häufigeres Auftreten von SSI bei malignem im Vergleich zu benignem Tumor.⁽⁸³⁾ Da die gutartigen Diagnosen nicht weiter aufgeschlüsselt wurden und nicht zwischen IPMN, zystische Läsionen, CP und anderen Diagnosen differenziert werden kann, können die Studien auch aufgrund der untereinander gegensätzlichen Ergebnisse und der relativ niedrigen Fallzahlen sowie des retrospektiven Designs die hiesigen Ergebnisse weder eindeutig bekräftigen noch abschwächen. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Erregern bei den beiden Grunderkrankungen waren insgesamt nicht signifikant, im Kompartiment Urin waren jedoch 6,8 % aller Patienten mit CA besiedelt, während es bei CP nur 1,1 % waren. In der multivariaten Analyse war der Einfluss von CA als Risikofaktor für Erreger im Urin allerdings nicht signifikant (**Tab. 22**). Um die Rate an mikrobiellen Besiedelungen im Urin interpretieren zu können, wären außerdem vergleichende Daten über die Liegedauern und den Zusammenhang mit Dauerkathetern von Nöten, da diese als Risikofaktor für Harnwegsinfekte bekannt sind, diese Daten lagen allerdings nicht vor.⁽¹¹⁶⁾

5.3 Weitere Einflussfaktoren

Insgesamt wurden mehr Männer als Frauen operiert. Das Geschlechterverhältnis lag bei CP mit 3,1 (m/w) höher als bei CA mit 1,2 (m/w). Das **Geschlecht** hatte zwar keinen Einfluss auf die Letalität und Gesamtmorbidität, jedoch zeigte sich bei Männern ein signifikant erhöhtes Risiko für SSI (OR: 2,25)

und für eine mikrobielle Besiedelung insgesamt (OR: 2,35). Morikane und Okano *et al.* beschrieben in Studien mit 4.567 bzw. 4.147 PD ebenfalls das männliche Geschlecht als Risikofaktor für SSI, Farnell *et al.* zeigten bei 103.222 Patienten, dass Männer ein 30 % höheres Risiko für perioperative Komplikationen nach Pankreaseingriffen hatten als Frauen.^(94,114,117) Lediglich De Pastena *et al.* kamen nach 893 PD zum Schluss, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf postoperative infektiöse Komplikationen habe.⁽⁶⁷⁾ Die vorherigen, fallstarken und damit aussagekräftigen Studien bekräftigen insgesamt also die eigenen Ergebnisse. Der bei CP höhere Männeranteil könnte ein damit verbundenes höheres Risiko für SSI in dieser Kohorte vermuten lassen, jedoch scheint der Einfluss der Grunderkrankung mit mehr SSI bei CA dem entgegenzuwirken.

Auch beim **Alter** gab es signifikante Unterschiede zwischen CP und CA, das mediane Alter lag bei CP zum Operationszeitpunkt bei 51 Jahren im Vergleich zu 68 Jahren bei CA, was sich aufgrund des früheren durchschnittlichen Erkrankungszeitpunktes bei CP erklären lässt.^(1,118) In der eigenen Analyse zeigte sich kein Einfluss des Alters auf die Morbidität und Letalität sowie SSI und Besiedelung. Sugiura *et al.* kommen bei 408 Patienten nach PD zu dem Ergebnis, dass das Alter das Risiko für SSI nicht beeinflusst und bekräftigen die eigene Aussage.⁽⁵⁸⁾ Dies steht im Gegensatz zu Studien mit deutlich höheren Fallzahlen: Gastinger *et al.* zeigen eine signifikant höhere Letalität bei älteren Patienten nach PD, Farnell *et al.* beschrieben mit steigendem Alter zunehmende Morbiditäts- und Letalitätsraten nach Pankreasresektion bei 103 222 Fällen, Okano *et al.* und Morikane beschreiben mehr SSI bei Patienten über 70 bzw. 64 Jahren als bei jüngeren Patienten, sodass insgesamt davon ausgegangen werden muss, dass das Alter nach PPPD einen Einfluss auf das frühpostoperative Outcome hat, sich jedoch erst bei hohen Fallzahlen statistisch signifikante Zusammenhänge zeigen.^(61,94,114,117)

Der **BMI** lag mit 25 kg/m² im Median bei CA signifikant höher als bei CP mit 23,4 kg/m², obwohl Gewichtsverlust zu den typischen Symptomen bei CA zählt.⁽⁴⁾ Möglicherweise lag bei CP in Assoziation mit der verhältnismäßig häufig vorkommenden Alkoholanamnese eine ernährungstechnisch ungünstige Situation vor. Ein Anstieg des BMI um ein kg/m² hatte keinen signifikanten Einfluss auf Komplikationen, SSI und die Besiedelungsrate. Sugiura *et al.* fanden mehr „organ/space SSI“ bei Patienten mit BMI > 23,5 kg/m² im Vergleich zu denen mit BMI < 23,5 kg/m² nach PD, jedoch nicht bei SSI insgesamt oder „incisional SSI“.⁽⁵⁸⁾ Okano *et al.* beschrieben mehr infektiöse Komplikationen bei Patienten mit BMI > 25 kg/m² im Vergleich zu denen mit BMI < 25 kg/m² nach PD.⁽¹¹⁷⁾ Um den genauen Einfluss des BMI auf das frühpostoperative Outcome nach PPPD zu eruieren, müssten weitere, fallzahlstarke Studien durchgeführt werden.

Die Anzahl der Patienten mit **PBD** vor der Operation unterschied sich mit insgesamt 32,2 % bei CP zu 37,5 % bei CA nicht signifikant. Bei Betrachtung des Zeitraumes von 30 Tagen vor PPPD wurden allerdings signifikant mehr Patienten mit CA (30,2 %) als mit CP (11,1 %) einer PBD unterzogen, jedoch zeigte sich kein signifikanter Einfluss von PBD auf die Morbidität und Letalität insgesamt sowie SSI und die Besiedelungsrate. Auch Gastinger *et al.* stellten keinen Einfluss von PBD auf die Letalität nach PPPD fest.⁽⁶¹⁾ Sudo *et al.*, Sugiura *et al.* und Okano *et al.* negierten in ihren Publikationen ebenfalls den Einfluss von PBD auf infektiöse Komplikationen nach PD.^(58,100,117) Dem gegenüber stehen drei Metaanalysen von Gong *et al.*, Chen *et al.* und Scheufele *et al.*, die PBD als Risikofaktor für p.o. infektiöse Komplikationen nach PD beschreiben, sodass auch hier - entgegen der eigenen Ergebnisse - in der einschlägigen Literatur Tendenzen zu mehr infektiösen Komplikationen nach PBD bei PD beschrieben werden, auch wenn sich die Operationsdiagnosen nicht auf CP und CA beschränken und die PD neben PPPD auch Operationen nach Whipple einschließt.⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾

Hinsichtlich der **Komorbiditäten** lagen bei Patienten mit CA (66,7 %) signifikant mehr Herz-Kreislauf-Erkrankungen vor als bei CP (36,7 %), was durch die Altersunterschiede erklärbar scheint. Die Zahlen der Diabetes-Patienten unterschied sich nicht signifikant, beide Komorbiditäten beeinflussten das frühpostoperative Outcome nicht signifikant, was zu den Ergebnissen in einschlägigen Publikationen passt, in denen DM ebenfalls keinen Einfluss auf p.o. infektiöse Komplikationen nach PD hatte.^(67,85,117)

Bezüglich der **Operationsdauer** bestanden zwischen CA und CP keine signifikanten Unterschiede, außerdem hatte die OP-Dauer in der multivariaten Analyse keinen Einfluss auf das frühpostoperative Outcome. Morikane und Okano *et al.* zeigten hingegen vermehrte SSI bei zunehmender Operationsdauer nach PD, Sugiura *et al.* verzeichneten ein erhöhtes SSI-Risiko bei Operationsdauer über 480 Minuten im Vergleich zu kürzeren Operationen, wobei die Dichotomisierung der stetigen Variable „Operationsdauer“ bei Sugiura *et al.* die Vergleichbarkeit zu den hier vorgelegten Ergebnissen erschwert.^(58,94,117)

Hinsichtlich der **Anastomosierungstechnik** gab es signifikante Unterschiede zwischen CA und CP: 20,3 % aller Pankreasanastomosen wurden bei CA nach Blumgart durchgeführt, bei CP waren es nur 3,3 %, wobei die Wahl keinen signifikanten Einfluss auf das frühpostoperative Outcome hatte, auch nicht auf die POPF-Rate. Li *et al.* beschreiben in ihrer Metastudie, dass bei Verwendung von Blumgart-Anastomosen das Risiko für POPF Grad B/C niedriger wäre als bei anderen Pankreasanastomosen, was im Hinblick auf unsere Ergebnisse konträr erscheint, da trotz mehr Anastomosen nach Blumgart bei Patienten mit CA bei diesen signifikant häufiger POPF Grad C

auftraten als bei CP, aber dadurch zu erklären ist, dass insgesamt nur bei weniger als 20 % aller Patienten Blumgart-Anastomosen verwendet wurden und der protektive Faktor damit möglicherweise nicht zum Ausdruck kommen konnte.⁽¹¹⁶⁾

Mit einer von Stauer *et al.* verwendeten, modifizierten Einteilung in „**high-volume und low-volume surgeon**“ wurde auch hier versucht, dem Einbeziehen des möglichen Einflusses der Operateurerfahrung gerecht zu werden: Zwar war der Anteil von Operationen durch „high-volume surgeons“ bei CP mit 44,4 % höher als bei CA mit 27,1 %, jedoch hatte der Status keinen Einfluss auf das frühpostoperative Outcome.⁽¹²²⁾

Bei intraoperativ verabreichten **EK's** bestanden zwischen CA und CP keine signifikanten Unterschiede. Mit jedem verabreichtem EK stieg das Risiko für das Versterben um das 1,297-Fache, für das Auftreten von speziellen und allgemeinen Komplikationen um das 1,390-Fache bzw. 1,530-Fache und war damit in der hier durchgeführten Analyse der stärkste Einflussfaktor auf das postoperative Outcome - es bestand jedoch kein signifikanter Einfluss auf SSI und die mikrobielle Besiedelungsrate. Auch Gastinger *et al.* stellen nach PD eine erhöhte Letalität bei transfundierten im Vergleich zu nicht transfundierten Patienten fest.⁽⁶¹⁾ In einer Studie mit 4.147 PD von Okano *et al.* traten nach intraoperativer Gabe von EK signifikant mehr infektiöse Komplikationen auf, jedoch wurden dort nur Tumore und keine chronischen Pankreatitiden operiert, was eine geringe Vergleichbarkeit nach sich zieht.⁽¹¹⁷⁾

Während bei 32 % aller CA-Patienten eine Fistelprophylaxe mit **Sandostatin** durchgeführt wurde, waren es bei CP nur 14,4 %, der Unterschied war signifikant. Sandostatin zeigte sich als protektiver Faktor gegenüber allgemeinen Komplikationen und verminderte das Risiko um das 0,319-Fache, jedoch nahm es keinen Einfluss auf die Entstehung von POPF. Auch Garg *et al.* kamen in ihrer Metastudie zu dem Ergebnis, dass die Gabe von Sandostatin das Risiko für die Entstehung von POPF nicht beeinflusst.⁽¹²³⁾

Die Wahl der verwendeten **Antibiotika** nach PD, besonders im Hinblick auf Resistenzen der lokalen Keimflora, sowie die Dauer der Verabreichung kann das Risiko für SSI modulieren.^(98,100,102) Es wurden an der hiesigen Klinik von 2002-2015 vier verschiedene Antibiotikakombinationen verwendet und sowohl die Wahl der Antibiotika als auch ihre Anwendungsdauer hatten in der hiesigen Studie keinen signifikanten Einfluss auf SSI und die mikrobielle Besiedelung sowie Komplikationen und Mortalität. Bezüglich prolongierter, perioperativer Antibiotikatherapien muss aber beachtet werden, dass diese erstens nur bei einem kleinen Teil der Patienten durchgeführt wurden, was die Wahrscheinlichkeit

für ein statistisch signifikantes bzw. aussagekräftiges Ergebnis senkt, und zweitens, dass die Dauer zwischen zwei und zehn Tagen variierte, sodass ein Vergleich von Patienten mit und ohne perioperative Antibiotikatherapie von vornerein wenig aussagekräftig erschien.

Das **Ausdehnungsmaß der Resektionen**, charakterisiert durch zusätzliche Gefäß- und Organ(teil)resektionen, war bei CA bezüglich der Gefäße (9,9 % zu 1,1 %) signifikant bzw. der Organe tendenziell (9,4 % zu 5,6 %) größer als bei CP, was vor dem Hintergrund schlüssig erscheint, dass eine lokale Tumorausbreitung eine größere Radikalität erfordert mit dem Ziel, eine R0 Situation zu erreichen. Zusätzliche Organresektionen hatten in der multivariaten Analyse mehr SSI zur Folge.

5.4 Langzeit-onkochirurgisches Outcome

Von den 192 mit Pankreaskopfkarcinom operierten Patienten konnte bei **125 Patienten (65,1 %) eine R0-Situation** geschaffen werden. Seiler *et al.* und Tran *et al.* beschreiben sogar R0-Raten von 86 % bei CA nach PPPD bzw. 74 % bei CA und periampullärem Karzinom nach PPPD.^(124,125) Esposito *et al.* geben jedoch zu bedenken, dass die R1-Raten in Wirklichkeit analog zu den hohen Rezidivraten sowie des schlechten Langzeitüberlebens viel höher lägen und beschrieben bei histologischer Untersuchung nach speziellen Protokollen einen Anstieg der R1-Rate von 14 % auf 76 % - sie stellen damit die Aussagekraft der Ergebnisse der gängigen Angabe vom R-Status in Frage.⁽¹²⁶⁾

Bei den 168 (87,5 %) von 192 nachbeobachteten Patienten betrug die **mediane Überlebenszeit 26,5 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 24,9 %**. In entsprechender internationaler Literatur wird die mediane Überlebenszeit mit 12-19,2 Monaten bei CA nach PPPD angegeben.^(124,125) Die mediane Überlebenszeit nach PD bei CA wird mit 18-29,6 Monaten und die 5-Jahres-Überlebensrate mit 16-30 % beschrieben, sodass die Ergebnisse der hiesigen Universitätsklinik im internationalen Vergleich günstig zu Buche schlagen.^(21-27,62,127)

Auch der hier beschriebene Einfluss von T-,N-,M- und R-Status auf die Überlebensrate wird von Li *et al.* und Kuhlmann *et al.* bestätigt.^(24,128)

5.5 Methodenkritik

Prinzipiell scheint das hier verwendete Design einer retrospektiven, unizentrischen Beobachtungsstudie mit 282 Patienten geeignet, um das frühpostoperative Outcome zweier unterschiedlicher, definierter Erkrankungen bei gleichem Eingriff zu vergleichen.

Vorteilhaft wäre, wie schon bei der Letalität und der allgemeinen Komplikationsrate aufgezeigt wurde, eine (deutlich) größere Fallzahl gewesen, um statistischen Test eine größere „power“ zu verleihen.

Es wurden nur vollständige Akten anhand von in multizentrischen Studien erprobten Auswertspektren eingeschlossen, sodass die Ergebnisse der Analysen ausreichend valide erscheinen.

Eine prospektiv durchgeführte Studie könnte jedoch, mithilfe der Beurteilung von Komplikationen anhand international verwendeter Definitionen, wie es bei DGE teilweise in der Literatur durchgeführt wird, eine verbesserte Vergleichbarkeit sowie externe Validität nach sich ziehen.

Aufgrund des unizentrischen Designs ist ein Selektionsbias nicht zu vermeiden, da die Studienpopulation einer einzelnen Universitätsklinik keine Zufallsauswahl aus der Zielpopulation, also deutschland- oder weltweit alle Patienten mit CA und Pan nach PPPD, sein kann. Multizentrische Studien könnten diesen Effekt mindern und zusätzlich möglicherweise existierende klinikspezifische, einflussnehmende Faktoren abdämpfen.

Es fanden sich in der internationalen Literatur deutlich mehr Studien zu PD im allgemeinen als zu PPPD. Die Tatsache, dass zu PD auch die Operation nach Kausch-Whipple zählt, schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Studien mit den unseren ein. Trotzdem erschien das Einbeziehen dieser Studien an Stellen, wo keine oder wenig Literatur zur PPPD verfügbar war, sinnvoll, um dort überhaupt eine Einordnung zu ermöglichen.

Auf eine Auswertung der Konsistenz des Pankreas (weich/hart) wurde aufgrund der Subjektivität der Beobachtung in Kombination mit der Heterogenität der Operateur-seitigen Befundbeschreibung und des retrospektiven Designs verzichtet.

Um die Fragestellung nach Unterschieden bezüglich des Allgemein- und Immunstatus zwischen Patienten mit CA und CP konkreter beantworten zu können, erschien es schlüssig, nur im Zusammenhang mit Infektionen stehende Erreger zu erfassen und Kolonisationen nicht mit einzubeziehen. Um dies zu gewährleisten, wurden für spezielle Lokalisationen typische kolonisierende Erreger ausgeschlossen. Da die Erregerabstriche nur bei klinischem Verdacht - und nicht routinemäßig - auf Infektionen durchgeführt worden sind, waren die gefundenen kolonisierenden Erreger sowieso nicht repräsentativ für die gesamte Stichprobe, sodass ein Ausschluss auch aus diesem Grund sinnvoll war.

Um sicherzugehen, dass die mikrobiologischen Befunde in den Akten vollständig waren, stellte das Institut für Medizinische Mikrobiologie stichprobenweise Befunde aus institutsinternen Befunddatenbanken zur Verfügung, anhand derer die Befunde aus den Patientenakten auf Vollständigkeit überprüft wurden und ggf. ergänzt werden sollten. Es stimmten alle Befunde überein, was als Gütesiegel der patienteneigenen Basisdokumentation eingestuft wird.

5.6 Fazit und Ausblick

Anhand der erzielten und hier dargestellten Ergebnisse konnte die These, dass Patienten mit CA aufgrund der Schwere der Tumorerkrankung und des deutlich höheren Alters einen schlechteren Allgemein- sowie Immunstatus als Patienten mit CP aufweisen würden, und sich dies im frühpostoperativen Outcome nach PPPD widerspiegeln würde, nicht eindeutig bestätigt werden, obwohl es in der internationalen Literatur, insbesondere bei fallzahlstarken Studien, signifikante sowie in den eigenen Ergebnissen tendenzielle und im Hinblick auf SSI signifikante Hinweise für ein schlechteres frühpostoperatives Outcome bei CA nach PPPD gibt. Es ist damit anzunehmen, dass also auch die chronische Entzündung einen negativen Einfluss auf den Zustand der Patienten und damit letztendlich auf das Outcome hat. Zusätzlich beeinflussen in unseren Ergebnissen sowie auch in anderen Publikationen weitere Faktoren wie das Geschlecht und die intraoperative Transfusion von EK's das frühpostoperative Outcome deutlich und vermindern bzw. relativieren damit möglicherweise Effekte der Grunderkrankung.

Für eine tiefergehende Betrachtung der Fragestellung wäre eine fallzahlstarke, multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie hilfreich. So wären durch große Patientenzahlen Unterschiede statistisch valider auszuwerten, interinstitutionelle Differenzen, zum Beispiel durch Selektionsbias oder perioperative Feinheiten, könnten ausgeglichen werden und Komplikationen durch vorab definierte Kriterien zielgerechter und noch besser vergleichbar erfasst werden. Insbesondere die klinisch und finanziell relevante postoperative Morbidität nach PPPD, zu der auch SSI durch mikrobielle Besiedelung beitragen, könnte durch ein besseres Verständnis der Risikofaktoren effizienter begegnet werden.

6 Zusammenfassung

An der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie Magdeburg A.ö.R. wurden sowohl Patienten mit chronischer Pankreatitis (CP) als auch mit Pankreaskopfkarzinom (CA) der Operationsmethode „pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion nach Traverso-Longmire (PPPD)“ unterzogen, was eine vergleichende Analyse der postoperativen Verläufe erlaubt. Es wurde die These aufgestellt, dass Patienten mit CA aufgrund der Schwere der Tumorerkrankung einen schlechteren Allgemein- sowie Immunstatus als Patienten mit CP aufweisen würden und sich dies im nachteiligeren frühpostoperativen Outcome nach PPPD widerspiegeln würde.

Mit dem Ziel der Erueierung des Einflusses der unterschiedlichen Diagnosen wurde das postoperative Outcome aller konsekutiven Patienten, die der OP zwischen 2002-2015 unterzogen wurden, erfasst und vergleichend ausgewertet. Das Outcome wurde durch die allgemeine und spezielle Morbidität, die Letalität, SSI und die mikrobielle Besiedelungsrate charakterisiert, dazu wurden neben den Komplikationen die mikrobiologischen Befunde der Abstriche und Kulturen aus allen Kompartimenten sowie prä- und perioperative Parameter aus den Patientenakten retrospektiv erfasst und ausgewertet.

Es konnten von 308 operierten Patienten n=282 Akten ausgewertet werden, davon 192 Fälle mit CA (68,1 %) und 90 Fälle mit CP (31,9 %). Überraschend waren die sich ähnelnden speziellen Komplikationsraten von 45,3 % (CA) vs. 45,6 % (CP; $p=0,97$) und die 30-d-/Hospital-Letalität, welche sich mit 3,65 % (CA) gegenüber 3,3 % (CP; $p=0,591$) nur gering unterschied, die allgemeine Komplikationsrate lag bei CA mit 23,4 % vs. 14,4 % (CP; $p=0,082$) tendenziell höher. Insgesamt wurden bei CP bei 28,9 % aller Patienten potenziell pathogene Keime nachgewiesen, bei CA waren es 32,8 % ($p=0,509$), die Rate der SSI lag bei 29,7 % (CA) und 24,4 % (CP; $p=0,361$). In der multivariaten Analyse war CA signifikanter Risikofaktor für die Entstehung von SSI (OR: 2,025), die Grunderkrankung hatte sonst keinen signifikanten Einfluss auf das frühpostoperative Outcome. Signifikante Risikofaktoren in der multivariaten Analyse waren außerdem das männliche Geschlecht für SSI und die mikrobielle Besiedelung sowie intraoperativ transfundierte Erythrozytenkonzentrate für die Letalität, allgemeine und spezielle Komplikationen sowie Revisionen. Anhand dieser Ergebnisse wurde ein teils signifikanter, teils tendenziell negativer Einfluss der Grunderkrankung CA, verglichen mit CP, auf das frühpostoperative Outcome gezeigt, insbesondere im Hinblick auf SSI nach PPPD. Dieser Einfluss wird durch die internationale Literatur bekräftigt.

7 Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland für 2015 / 2016. *Robert Koch Inst.* 2016;(korrigierte Fassung vom 17.08.2020, abgerufen am 17.01.2021).
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014;74(11):2913-2921.
3. Quante AS, Ming C, Rottmann M, et al. Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030. *Cancer Med.* 2016;5(9):2649-2656.
4. Seufferlein T, Porzner M, Becker T, et al. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. *Z Gastroenterol.* 2013;51(12):1395-1440.
5. Artinyan A, Soriano PA, Prendergast C, Low T, Ellenhorn JDI, Kim J. The anatomic location of pancreatic cancer is a prognostic factor for survival. *HPB.* 2008;10(5):371-376.
6. Ye W, Lagergren J, Weiderpass E, Nyren O, Adami H-O, Ekblom A. Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut.* 2002;51(2):236-239.
7. Chari S, Leibson C, Rabe K, Ransom J, Deandrade M, Petersen G. Probability of Pancreatic Cancer Following Diabetes: A Population-Based Study. *Gastroenterology.* 2005;129(2):504-511.
8. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(9):1366-1372.
9. Alsamarrai A, Das SLM, Windsor JA, Petrov MS. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(10):1635-1644.
10. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000;119(6):1447-1453.
11. Bartsch DK, Sina-Frey M, Lang S, et al. CDKN2A Germline Mutations in Familial Pancreatic Cancer. *Ann Surg.* 2002;236(6):730-737.
12. Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, et al. Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. *World J Gastroenterol.* 2017;23(6):935-948.
13. Chu LC, Goggins MG, Fishman EK. Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer. *Cancer J.* 2017;23(6):333-342.
14. Brierley, J.D.; Gospodarowicz, M.K.; Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumors, 8th Ed.* UICC: Geneva, Switzerland; 2017.
15. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014;155(6):977-988.
16. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, et al. International consensus on definition and criteria of

- borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2018;18(1):2-11.
17. Li D, Keping X, Wolff R, Abbruzzese J. Pancreatic cancer. *J Innate Immun*. 2004;4(1):4-5.
 18. Werner J, Combs SE, Springfield C, Hartwig W, Hackert T, Büchler MW. Advanced-stage pancreatic cancer: therapy options. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(6):323-333.
 19. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(9791):1605-1617.
 20. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:56-68.
 21. Zakaria H, Sallam AN, Ayoub II, et al. Prognostic factors for long-term survival after pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma. A retrospective cohort study. *Ann Med Surg*. 2020;57:321-327.
 22. Kantor O, Talamonti MS, Sharpe S, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma provides short-term oncologic outcomes and long-term overall survival rates similar to those for open pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*. 2017;213(3):512-515.
 23. Croome KP, Farnell MB, Que FG, et al. Total Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2014;260(4):633-640.
 24. Li H, Zhou J, Zhao F. A Prognostic Nomogram for Disease-Specific Survival in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma of the Head of the Pancreas Following Pancreaticoduodenectomy. *Med Sci Monit*. 2018;24:6313-6321.
 25. Conrad C, Basso V, Passot G, et al. Comparable long-term oncologic outcomes of laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma: a propensity score weighting analysis. *Surg Endosc*. 2017;31(10):3970-3978.
 26. Adam U, Makowiec F, Riediger H, Schareck WD, Benz S, Hopt UT. Risk factors for complications after pancreatic head resection. *Am J Surg*. 2004;187(2):201-208.
 27. Winter JM, Cameron JL, Campbell K, et al. 1423 Pancreaticoduodenectomies for Pancreatic Cancer: A Single-Institution Experience. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(9):1199-1211.
 28. Luberic K, Downs D, Sadowitz B, Ross S, Rosemurgy A. Has survival improved following resection for pancreatic adenocarcinoma? *Am J Surg*. 2017;214(2):341-346.
 29. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-1825.
 30. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(16):1763-1773.
 31. Philip PA, Lacy J, Portales F, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPACT): a multicentre, open-label phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):285-294.
 32. Chawla A, Molina G, Pak LM, et al. Neoadjuvant Therapy is Associated with Improved Survival in Borderline-Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(4):1191-1200.

33. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2018;105(8):946-958.
34. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, et al. S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik, konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS. *Z Gastroenterol*. 2012;50(11):1176-1224.
35. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2020;396(10249):499-512.
36. Durbec JP, Sarles H. Multicenter Survey of the Etiology of Pancreatic Disease. *Digestion*. 1978;18(337-350):93.
37. Hashimoto-Hill S et al. *Therapie Gastroenterologischer Krankheiten - Springer Lehrbuch*. Vol 53.; 2011.
38. Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, et al. Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis. *JAMA*. 2020;323(3):237.
39. Bouwense SAW, Kempeneers MA, van Santvoort HC, Boermeester MA, van Goor H, Besselink MG. Surgery in Chronic Pancreatitis: Indication, Timing and Procedures. *Visc Med*. 2019;35(2):110-118.
40. Watson K. Carcinoma of Ampulla of Vater successful radical resection. *Br J Surg*. Published online 1944.
41. Traverso LW, Longmire WPJ. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 1980;192(3):306-310.
42. Whipple AO, Pasons WB, Mullins CR. Treatment of Carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg*. 1935;102(4):763-779.
43. Loos M, Kleeff J, Friess H, Büchler MW. Surgical Treatment of Pancreatic Cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1138(1):169-180.
44. Dineen SP, Roland CL, Schwarz RE. Pancreatoduodenectomy with or without Pyloric Preservation: A Clinical Outcomes Comparison. *HPB Surg*. 2008;2008:1-8.
45. Warshaw A, L. Thayer S. Pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2004;8(6):733-741.
46. Diener MKK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. In: Büchler MW, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Vol 2014. John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
47. Hackert T, Probst P, Knebel P, et al. Pylorus Resection Does Not Reduce Delayed Gastric Emptying After Partial Pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. 2018;267(6):1021-1027.
48. Gurusamy KS, Lusuku C, Halkias C, Davidson BR. Duodenum-preserving pancreatic resection versus pancreaticoduodenectomy for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(3).

49. Diener MK, Hüttner FJ, Kieser M, et al. Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial. *Lancet*. 2017;390(10099):1027-1037.
50. Müller MW, Friess H, Martin DJ, Hinz U, Dahmen R, Büchler MW. Long-term follow-up of a randomized clinical trial comparing Beger with pylorus-preserving Whipple procedure for chronic pancreatitis. *Br J Surg*. 2008;95(3):350-356.
51. Garonzik-Wang JM, Majella Doyle MB. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. *Clin Liver Dis*. 2015;5(3):54-58.
52. Glanemann M, Bahra M, Neuhaus P. Pylorus-erhaltende Pankreaskopfresektion. *Der Chirurg*. 2008;79(12):1107-1114.
53. Schneider M, Strobel O, Hackert T, Büchler MW. Pancreatic resection for cancer—the Heidelberg technique. *Langenbeck's Arch Surg*. 2019;404(8):1017-1022.
54. Loos M, Kester T, Klaiber U, et al. Arterial Resection in Pancreatic Cancer Surgery. *Ann Surg*. Published online June 12, 2020.
55. Małczak P, Sierżęga M, Stefura T, et al. Arterial resections in pancreatic cancer – Systematic review and meta-analysis. *HPB*. 2020;22(7):961-968.
56. Klaiber U, Mihaljevic A, Hackert T. Radical pancreatic cancer surgery—with arterial resection. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:8-8.
57. Grobmyer SR, Kooby D, Blumgart LH, Hochwald SN. Novel Pancreaticojejunostomy with a Low Rate of Anastomotic Failure-Related Complications. *J Am Coll Surg*. 2010;210(1):54-59.
58. Sugiura T, Uesaka K, Ohmagari N, Kanemoto H, Mizuno T. Risk Factor of Surgical Site Infection After Pancreaticoduodenectomy. *World J Surg*. 2012;36(12):2888-2894.
59. Su Z, Koga R, Saiura A, Natori T, Yamaguchi T, Yamamoto J. Factors influencing infectious complications after pancreatoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;17(2):174-179.
60. DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, et al. Assessment of Complications After Pancreatic Surgery. *Ann Surg*. 2006;244(6):931-939.
61. Gastinger I, Meyer F, Shardin A, Ptok H, Lippert H, Dralle H. Untersuchungen zur Hospitalletalität in der Pankreaschirurgie. *Der Chirurg*. 2019;90(1):47-55.
62. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One Thousand Consecutive Pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*. 2006;244(1):10-15.
63. Nimptsch U, Krautz C, Weber GF, Mansky T, Grützmann R. Nationwide In-hospital Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany is Higher than Anticipated. *Ann Surg*. 2016;264(6):1082-1090.
64. Imamura N, Chijiwa K, Ohuchida J, et al. Prospective randomized clinical trial of a change in gastric emptying and nutritional status after a pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: Comparison between an antecolic and a vertical retrocolic duodenojejunostomy. *Hpb*. 2014;16(4):384-394.

65. Taher MA, Khan ZR, Chowdhury MM, et al. Pylorus Preserving Pancreaticoduodenectomy vs. Standard Whipple's Procedure in Case of Carcinoma head of the Pancreas and Periapillary Carcinoma. *Mymensingh Med J.* 2015;24(2):319-325.
66. Yang C, Wu H-S, Chen X-L, et al. Pylorus-Preserving Versus Pylorus-Resecting Pancreaticoduodenectomy for Periapillary and Pancreatic Carcinoma: A Meta-Analysis. Hoffmann A-C, ed. *PLoS One.* 2014;9(3):e90316.
67. De Pastena M, Paiella S, Marchegiani G, et al. Postoperative infections represent a major determinant of outcome after pancreaticoduodenectomy: Results from a high-volume center. *Surgery.* 2017;162(4):792-801.
68. Hanna MM, Gadde R, Allen CJ, et al. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res.* 2016;202(2):380-388.
69. Kent TS, Sachs TE, Callery MP, Vollmer CM. The burden of infection for elective pancreatic resections. *Surgery.* 2013;153(1):86-94.
70. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Effect of Enteral Nutrition and Synbiotics on Bacterial Infection Rates After Pylorus-preserving Pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 2007;246(1):36-41.
71. Sourrouille I, Gaujoux S, Lacave G, et al. Five days of postoperative antimicrobial therapy decreases infectious complications following pancreaticoduodenectomy in patients at risk for bile contamination. *HPB.* 2013;15(6):473-480.
72. Yamaguchi K, Tanaka M, Chijiwa K, Nagakawa T, Imamura M, Takada T. Early and late complications of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in Japan 1998. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1999;6(3):303-311.
73. Kazanjian KK, Hines OJ, Eibl G, Reber HA. Management of Pancreatic Fistulas after Pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg.* 2005;140:849-855.
74. Krautz C, Nimptsch U, Weber GF, Mansky T, Grützmann R. Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany. *Ann Surg.* 2018;267(3):411-417.
75. Traverso LW, Hashimoto Y. Delayed gastric emptying: the state of the highest level of evidence. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15(3):262-269.
76. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC Definitions of Nosocomial Surgical Site Infections, 1992: A Modification of CDC Definitions of Surgical Wound Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992;13(10):606-608.
77. Poruk KE, Lin JA, Cooper MA, et al. A novel, validated risk score to predict surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. *HPB.* 2016;18(11):893-899.
78. Burkhart RA, Javed AA, Ronnekleiv-Kelly S, et al. The use of negative pressure wound therapy to prevent post-operative surgical site infections following pancreaticoduodenectomy. *HPB.* 2017;19(9):825-831.
79. Bilgiç Ç, Keske Ş, Sobutay E, et al. Surgical site infections after pancreaticoduodenectomy: Preoperative biliary system interventions and antimicrobial prophylaxis. *Int J Infect Dis.* 2020;95:148-152.

80. Barreto SG, Singh MK, Sharma S, Chaudhary A. Determinants of Surgical Site Infections Following Pancreatoduodenectomy. *World J Surg.* 2015;39(10):2557-2563.
81. Kondo K, Chijiwa K, Ohuchida J, et al. Selection of prophylactic antibiotics according to the microorganisms isolated from surgical site infections (SSIs) in a previous series of surgeries reduces SSI incidence after pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(3):286-293.
82. Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, et al. Increased Plasma Levels of IL-6 and IL-8 are Associated With Surgical Site Infection After Pancreatoduodenectomy. *Pancreas.* 2006;32(2):178-185.
83. Hu B, Tan H, Rao X, Jiang J, Yang K. A Scoring System for Surgical Site Infection after Pancreatoduodenectomy Using Clinical Data. *Surg Infect (Larchmt).* 2021;22(2):240-244.
84. Takahashi Y, Takesue Y, Fujiwara M, et al. Risk factors for surgical site infection after major hepatobiliary and pancreatic surgery. *J Infect Chemother.* 2018;24(9):739-743.
85. Suragul W, Rungsakulkij N, Vassanasiri W, et al. Predictors of surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):201.
86. Nakahira S, Shimizu J, Miyamoto A, et al. Proposal for a sub-classification of hepato-biliary-pancreatic operations for surgical site infection surveillance following assessment of results of prospective multicenter data. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(5):504-511.
87. Shinkawa H, Takemura S, Uenishi T, et al. Nutritional risk index as an independent predictive factor for the development of surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. *Surg Today.* 2013;43(3):276-283.
88. Donald GW, Sunjaya D, Lu X, et al. Perioperative antibiotics for surgical site infection in pancreaticoduodenectomy: Does the SCIP-approved regimen provide adequate coverage? *Surgery.* 2013;154(2):190-196.
89. De Pastena M, Paiella S, Marchegiani G, et al. Postoperative infections represent a major determinant of outcome after pancreaticoduodenectomy: Results from a high-volume center. *Surgery.* 2017;162(4):792-801.
90. Scheufele F, Schorn S, Demir IE, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surg (United States).* 2017;161(4):939-950.
91. Sato N, Kimura T, Kenjo A, et al. Early intra-abdominal infection following pancreaticoduodenectomy: associated factors and clinical impact on surgical outcome. *Fukushima J Med Sci.* 2020;66(3):124-132.
92. House MG, Fong Y, Arnaoutakis DJ, et al. Preoperative Predictors for Complications after Pancreatoduodenectomy: Impact of BMI and Body Fat Distribution. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(2):270-278.
93. You L, Zhao W, Hong X, et al. The Effect of Body Mass Index on Surgical Outcomes in Patients Undergoing Pancreatic Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pancreas.* 2016;45(6):796-805.
94. Morikane K. Epidemiology and risk factors associated with surgical site infection after

- different types of hepatobiliary and pancreatic surgery. *Surg Today*. 2017;47(10):1208-1214.
95. Cengiz TB, Jarrar A, Power C, Joyce D, Anzlovar N, Morris-Stiff G. Antimicrobial Stewardship Reduces Surgical Site Infection Rate, as well as Number and Severity of Pancreatic Fistulae after Pancreatoduodenectomy. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020;21(3):212-217.
 96. Zhang L, Liao Q, Zhang T, Dai M, Zhao Y. Blood Transfusion is an Independent Risk Factor for Postoperative Serious Infectious Complications After Pancreaticoduodenectomy. *World J Surg*. 2016;40(10):2507-2512.
 97. Fong ZV, McMillan MT, Marchegiani G, et al. Discordance Between Perioperative Antibiotic Prophylaxis and Wound Infection Cultures in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *JAMA Surg*. 2016;151(5):432.
 98. Mohammed S, Evans C, VanBuren G, et al. Treatment of bacteriobilia decreases wound infection rates after pancreaticoduodenectomy. *HPB*. 2014;16(6):592-598.
 99. Sugiura T, Mizuno T, Okamura Y, et al. Impact of bacterial contamination of the abdominal cavity during pancreaticoduodenectomy on surgical-site infection. *Br J Surg*. 2015;102(12):1561-1566.
 100. Sudo T, Murakami Y, Uemura K, et al. Perioperative Antibiotics Covering Bile Contamination Prevent Abdominal Infectious Complications After Pancreatoduodenectomy in Patients With Preoperative Biliary Drainage. *World J Surg*. 2014;38(11):2952-2959.
 101. Müsle B, Hempel S, Kahlert C, Distler M, Weitz J, Welsch T. Prognostic Impact of Bacteriobilia on Morbidity and Postoperative Management After Pancreatoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg*. 2018;42(9):2951-2962.
 102. Stecca T, Nistri C, Pauletti B, et al. Bacteriobilia resistance to antibiotic prophylaxis increases morbidity after pancreaticoduodenectomy: a monocentric retrospective study of 128 patients. *Updates Surg*. 2020;72(4):1073-1080.
 103. Ueno T, Yamamoto K, Kawaoka T, Takashima M, Oka M. Current antibiotic prophylaxis in pancreaticoduodenectomy in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12(4):304-309.
 104. Santema TB, Visser A, Busch ORC, et al. Hospital costs of complications after a pancreaticoduodenectomy. *HPB*. 2015;17(8):723-731.
 105. Popp FC, Popp MC, Zhao Y, et al. Protocol of the PANCALYZE trial: a multicenter, prospective study investigating the tumor biomarkers CXCR4, SMAD4, SOX9 and IFIT3 in patients with resected pancreatic adenocarcinoma to predict the pattern of recurrence of the disease. *BMC Cancer*. 2017;17(1):229.
 106. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017;161(3):584-591.
 107. 2013 B. Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Krankheits-erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2013;56(4):580-583.
 108. Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung -*

- Gesundheitsschutz*. 2000;43(11):887-890.
109. World Medical Association. Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Scientific Requirements and Research Protocols. *Bull World Health Organ*. 2013;79(4):373.
 110. Costi R, De Pastena M, Malleo G, et al. Poor Results of Pancreatoduodenectomy in High-Risk Patients with Endoscopic Stent and Bile Colonization are Associated with E. coli, Diabetes and Advanced Age. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(7):1359-1367.
 111. Swan CD, Nahm C, Samra JS, Mittal A, Figtree M. Microbiology of pancreatoduodenectomy and recommendations for antimicrobial prophylaxis. *ANZ J Surg*. 2020;90(3):283-289.
 112. Chen Q jun Q, He Z qiang Z, Yang Y, et al. Is there comparable morbidity in pylorus-preserving and pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy? A meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technol [Medical Sci]*. 2015;35(6):793-800.
 113. Yang C, Wu H-S, Chen X-L, et al. Pylorus-Preserving Versus Pylorus-Resecting Pancreaticoduodenectomy for Periapillary and Pancreatic Carcinoma: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e90316.
 114. Farnell MB. Patient and Hospital Characteristics on the Variance of Perioperative Outcomes for Pancreatic Resection in the United States—Invited Critique. *Arch Surg*. 2009;144(8):721.
 115. Alsfasser G, Leicht H, Günster C, Rau BM, Schillinger G, Klar E. Volume–outcome relationship in pancreatic surgery. *Br J Surg*. 2015;103(1):136-143.
 116. Li Z, Wei A, Xia N, et al. Blumgart anastomosis reduces the incidence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-12.
 117. Okano K, Hirao T, Unno M, et al. Postoperative infectious complications after pancreatic resection. *Br J Surg*. 2015;102(12):1551-1560.
 118. Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg county. *Pancreatology*. 2002;2(5):469-477.
 119. Gong L, Huang X, Wang L, Xiang C. The effect of preoperative biliary stents on outcomes after pancreaticoduodenectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(42):e22714.
 120. Chen Y, Ou G, Lian G, Luo H, Huang K, Huang Y. Effect of Preoperative Biliary Drainage on Complications Following Pancreatoduodenectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(29):e1199.
 121. Scheufele F, Schorn S, Demir IEE, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery*. 2017;161(4):939-950.
 122. Stauffer JA, Onkendi EO, Wallace MB, et al. Standardization and streamlining of a pancreas surgery practice improves outcomes and resource utilization: A single institution’s 20-year experience. *Am J Surg*. 2017;214(3):450-455.
 123. Garg P, Sharma J, Jakhetiya A, Chishi N. The Role of Prophylactic Octreotide Following Pancreaticoduodenectomy to Prevent Postoperative Pancreatic Fistula: A Meta-Analysis of the Randomized Controlled Trials. *Surg J*. 2018;04(04):e182-e187.
 124. Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, et al. Randomized clinical trial of pylorus-preserving

- duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection—long term results. *Br J Surg.* 2005;92(5):547-556.
125. Tran KTC, Smeenk HG, van Eijck CHJ, et al. Pylorus Preserving Pancreaticoduodenectomy Versus Standard Whipple Procedure. *Ann Surg.* 2004;240(5):738-745.
126. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, et al. Most Pancreatic Cancer Resections are R1 Resections. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(6):1651-1660.
127. Cameron JL. Long-Term Survival Following Pancreaticoduodenectomy for Adenocarcinoma of the Head of the Pancreas. *Surg Clin North Am.* 1995;75(5):939-951.
128. Kuhlmann KFD, De Castro SMM, Wesseling JG, et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma: Actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer.* 2004;40(4):549-558.

8 Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zu Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

"Chirurgisches Outcome und mikrobielle Besiedelung standardisierter Abstrichlokalisationen nach Pankreaskopfresektion (PPPD) bei chronischer Pankreatitis und Pankreaskopfkarzinom"

in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Betreuung durch Herrn Prof. Dr. med. F. Meyer und der Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Ptok, jetzt Ernst-von-Bergmann-Klinikum Potsdam, sowie Frau PD Dr. med. I. Tammer, ehemals Klinik für Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Hiermit übertrage ich der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Uznach, den 09.08.2022

Unterschrift

9 Erklärung Straffreiheit

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Uznach, den 09.08.2022

Unterschrift

10 Danksagung

Mein Dank gilt insbesondere Herrn Prof. Meyer für die Bereitstellung des Themas und seine verlässliche, kontinuierliche und tatkräftige Unterstützung bei Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Ptok, Frau Dr. Tammer und Herrn Otto möchte ich ebenfalls meinen Dank für ihre Hilfestellungen aussprechen.

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern Susanne und Heinrich dafür, dass sie mich auf meinem Weg hierher immer unterstützt haben.

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Max Grabowski

Geboren am 13.12.1994 in Wiesbaden

Ausbildung/Schulabschluss

2005 - 2013

Gymnasium Korschenbroich

Abitur 2013

2014-2020

Otto-von-Guericke-Universität zu Magdeburg

Studium der Humanmedizin, Abschluss 18.11.2020

Arbeitgeber

Juli – September 2014

Skihalle Neuss

Tätigkeit als Hochseilgartentrainer

November 2016 – Juli 2019

Akademisches Auslandsamt der med. Fakultät

wissenschaftliche Hilfstätigkeit

Juli 2021 – aktuell

Spital Linth, Uznach, CH

Assistenzarzt Innere Medizin

Weiteres

Englisch: Sehr gut, Wort und Schrift

Französisch: Abschluss Unicert2 (B2)

2016 - 2019: Engagement bei der MSV; Sexuaufklärung an Schulen

Uznach, den 09.08.2022

.....

Max Grabowski

12 Anhang

12.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Erhobene Parameter	16
Tab. 2 Aufschlüsselung des Parameterspektrums zur Beschreibung von Frühkomplikationen	17
Tab. 3 Alter, Geschlecht und Krankenhausverweildauer	23
Tab. 4 Präoperative Daten - Vergleich CA vs. CP.....	24
Tab. 5 Komorbiditäten - Vergleich CA vs. CP.....	25
Tab. 6 Perioperative Daten - Vergleich CA vs. CP.....	25
Tab. 7 Frühpostoperatives Outcome	27
Tab. 8 Allgemeine Komplikationen	27
Tab. 9 Spezielle Komplikationen	28
Tab. 10 Univariate Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Komplikationen, <i>p</i> -Werte.....	29
Tab. 11 Univariate Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Letalität und Revisionen, <i>p</i> -Werte	31
Tab. 12 Einflussfaktoren auf die Komplikationen - multivariat mittels binär logistischer Regression .	32
Tab. 13 Einflussfaktoren auf die Letalität und Revisionen - multivariat mittels binär logistischer Regression	33
Tab. 14 Resistenzmuster	36
Tab. 15 Bakterien und Pilze im Vergleich zwischen CA und CP.....	37
Tab. 16 Besiedelte Patienten im Vergleich zwischen CA und CP, nach Abstrichlokalisation.....	38
Tab. 17 Mikrobielles Erregerspektrum der Patienten im Vergleich zwischen CA und CP	39
Tab. 18 Bakterien- und Pilz-Kolonisation im Vergleich zwischen CA und CP; SS	40
Tab. 19 Univariate Analyse möglicher präop. Einflussfaktoren auf die mikrobielle Besiedelung und SSI	41
Tab. 20 Univariate Analyse des Einflusses von Komorbiditäten auf die mikrobielle Besiedelung und SSI	42
Tab. 21 Univariate Analyse möglicher perioperativer Einflussfaktoren auf die mikrobielle Besiedelung und SSI	43
Tab. 22 Multivariate Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die mikrobielle Besiedelung mittels binär logistischer Regression.....	44
Tab. 23 Tumorhistopathologie und UICC-Stadien.....	45
Tab. 24 Einflussfaktoren auf die Überlebensfunktion bei CA nach PPPD in der Cox-Regression	47
Tab. 25 Relevantesten Ergebnisse von CP und CA im Vergleich	48
Tab. 26 Relevanteste Ergebnisse der multivariaten Analysen	49

12.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Relative Verteilung von Patienten mit CP und CA	22
Abb. 2 Verteilung von grampositiven und -negativen Bakterien und Pilzen	34
Abb. 3 Absolute Zahlen der am häufigsten vorkommenden Erreger nach PPPD	35
Abb. 4 Erreger nach Abstrichlokalisation, relativ in Bezug auf alle nachgewiesenen Erreger.....	35
Abb. 5 Häufigste Erreger der Grunderkrankungen, relativ an Gesamtzahl aller Erreger der jeweiligen Kohorte.....	38
Abb. 6 Häufigste Erreger nach Grunderkrankung, relativ an Gesamtzahl der Erreger der jeweiligen Kohorte; SS	40
Abb. 7 Überlebensfunktion von Karzinompatienten nach PPPD - Kaplan-Meier-Schätzung	46