

Universitätsklinikum Rostock

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Gefäß- und
Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Rostock

Direktor: Prof. Dr. Clemens Schafmayer

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

an der medizinischen Fakultät der Universität Rostock

**Der Einfluss des Keimspektrums und der
Antibiotikatherapie auf Komplikationen in der
Pankreaschirurgie an der Universitätsmedizin Rostock**

Vorgelegt von:

Marco Armin Kühner

aus Hambrücken

Rostock 2025

Themenvergebender:

PD Dr. med. habil. Guido Alsfasser

Gutachter:

PD Dr. med. habil. Guido Alsfasser; Universität Rostock - Klinik und Poliklinik für
Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie

PD Dr. med. habil. Philipp Warnke; Universität Rostock - Institut für Medizinische
Mikrobiologie, Virologie und Hygiene

Prof. Dr. med. Thomas Becker; Universität Schleswig-Holstein Campus Kiel - Klinik für
Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie

Jahr der Einreichung: 2023

Jahr der Überarbeitung: 2025

Jahr der Verteidigung: 2026

1. Einleitung	4
1.1. Anatomie, Lage und Funktion des Pankreas	4
1.2. Pankreaschirurgie	4
1.2.1. Geschichtliche Entwicklung	4
1.2.2. Indikationen für Pankreas(teil)resektionen	5
1.2.3. Pankreaskarzinom	6
1.2.4. Chronische Pankreatitis	9
1.2.5. Neuroendokrine Tumore (NET)	11
1.2.6. Postoperative Komplikationen	12
2. Ziele der Arbeit	21
3. Patienten und Methodik	22
4. Ergebnisse	24
4.1. Studienpopulation	24
4.2. Präoperative Gallendrainage	26
4.3. Postoperative Komplikationen	29
4.3.1. Gallekontamination	30
4.3.2. Keime und Komplikationen	33
4.3.3. Revisionsoperationen	49
4.3.4. Antibiotika	53
5. Diskussion	57
6. Zusammenfassung	72
7. Literaturverzeichnis	74
8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	82
9. Erhebungsbogen	84
10. Danksagung	102
11. Eidesstattliche Erklärung	103
12. Thesen	104

1. Einleitung

1.1. Anatomie, Lage und Funktion des Pankreas

Das ca. 20 cm lange Pankreas liegt im Oberbauch im Retroperitoneum hinter der Bursa omentalis. Man unterteilt es in Pankreaskopf, -körper und -schwanz. Bedingt durch die embryologische Entwicklung besitzt das Pankreas meist zwei Ausführungsgänge. Der Hauptausführungsgang mündet dabei über die Ampulla Vateri und der Papilla duodeni major in das Duodenum (Arastéh et al. 2018; Kim et al. 2008).

Die Funktion des Pankreas kann in eine endokrine und exokrine unterteilt werden. Die endokrinen Zellen produzieren hauptsächlich Glukagon (A-Zellen) und Insulin (B-Zellen). Weiterhin finden sich D-Zellen (Somatostatinproduktion) und Zellen aus dem APUD-System (z. B. Produktion von pankreatischem Polypeptid oder vasoaktivem intestinalem Polypeptid). Die exokrinen Zellen bilden täglich knapp 2 l alkalischen Pankreassaft, welcher vor allem Wasser, Ionen und Verdauungsenzyme enthält. Unter den Verdauungsenzymen finden sich proteolytische und lipolytische Enzyme sowie Amylasen und Nukleasen. Das Pankreas ist somit ein wichtiger Teil im Verdauungssystem und bei der Regulierung des Glukosestoffwechsels (Arastéh et al. 2018).

1.2. Pankreaschirurgie

1.2.1. Geschichtliche Entwicklung

Die Pankreaschirurgie führt bis ins 19. Jahrhundert zurück. Erwähnenswert ist hier Nathan Bozemann, ein amerikanischer Gynäkologe dieser Zeit. Er hatte im Jahre 1881 als Erster versucht eine Pankreaszyste zu exstirpieren (N Bozemann 1882). Ein Jahr später führte Trendelenburg eine Pankreasschwanzresektion aufgrund eines Spindelzellkarzinoms durch (Hollender und Peiper 1988). 1898 vollzog A. Codivilla die erste Duodenopankreaskopfektomie, wonach der Patient allerdings verstarb (Codivilla A (1986) Rendiconto statistico della sezione chirurgica dell' ospedale d'Imola Anno 1895. I. Galeatti e figlio, 5 pp. 1 Tabl. 8o 1986). 1909 bewerkstelligte Walter Kausch eine Pankreaskopfresektion. Der Patient lebte hiernach noch weitere neun Monate, starb jedoch während einer Reoperation. Damals führte er diese Operation zweizeitig durch, wobei er in der ersten Sitzung die Cholezystojejunostomie anlegte und einen Monat später in einer zweiten Sitzung Pankreaskopf und Duodenum entfernte. Da er diese erste Technik aus sozialen und persönlichen Gründen, wie etwa dem ersten Weltkrieg oder Strahlenschäden vor allem an seiner linken Hand, nicht weiter verfolgen konnte, blieb diese

operative Leistung international unbekannt (Specht und Stinshoff 2001; Kausch W (1912) Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung Beitr Klin Chir 78 (43): 912 1912). 26 Jahre später veröffentlichten Whipple et al. ihre Technik der Duodenopankreatektomie, welche ebenso zweizeitig erfolgte. In einer ersten Sitzung wurden hierbei die Gastroenterostomie und die Cholezystogastrostomie angelegt, sowie der Ductus choledochus unterhalb des Ductus cysticus ligiert. In einer zweiten Sitzung wurden das Duodenum und der Pankreaskopf reseziert (Whipple et al. 1935).

Bis in die 1980er-Jahre wurde die Pankreaskopfresektion aufgrund hoher Mortalitätsraten von etwa 25 % selten durchgeführt. Erst seit eben diesem Jahrzehnt stieg die Anzahl dieser Art von Operationen stetig an, sodass seitdem viel Erfahrung gewonnen werden konnte (Cameron et al. 2006). Der Aufschwung für die Pankreaschirurgie ist Veröffentlichungen von Pankreatektomien durch Barret und Bowers bzw. Frey und Child zu verdanken (Wolff 2010; Birth et al. 2010). Weitere Meilensteine waren die regionale Duodenopankreatektomie mit Entfernung von Gefäßen durch Fortner (Fortner 1973) und die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie durch Traverso und Longmire, welche die postoperative Morbidität senken konnte (Traverso und Longmire 1980). Später erweiterte Beger die Indikation dieser Operationstechnik auch auf die chronische Pankreatitis (HG Beger 1987).

Die erste laparoskopisch durchgeführte pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie beschrieben Gagner und Pomp im Jahre 1994 (Gagner und Pomp 1994). Im Verlauf zeigte sich durch verschiedene Studien, dass bei laparoskopisch durchgeführten Pankreatikoduodenektomien zwar die Operationszeit anstieg, dies jedoch nicht in mehr Komplikationen mündete und der intraoperative Blutverlust sogar vermindert werden konnte (van Hilst et al. 2019; Asbun und Stauffer 2012). In anderen Studien konnte sogar gezeigt werden, dass bei laparoskopischer Resektion benignen Tumore bestimmte Komplikationen seltener auftraten (Nakamura et al. 2015). Die Ergebnisse einer weiteren Studie legen nahe, dass in Zukunft gegebenenfalls auch mehr roboterassistiert operiert werden kann, da sich dies in dieser Studie als sicher und praktikabel herausstellte und sich dabei keine ernsthaften intraoperativen Komplikationen zeigten (Vicente et al. 2017).

1.2.2. Indikationen für Pankreas(teil)resektionen

Die Indikationen zur Pankreaschirurgie sind vielfältig (Jason R. D'Cruz et al. 2021). Mit Abstand am häufigsten ist hier allerdings das Pankreaskarzinom als zugrunde liegende Erkrankung

zu nennen, gefolgt von der chronischen Pankreatitis an zweiter Stelle. Neuroendokrine Tumore, duodenale Adenome oder Metastasen im Pankreas sind wiederum Beispiele für seltene Indikationen zur Operation (Cameron et al. 2006).

1.2.3. Pankreaskarzinom

Das Pankreaskarzinom ist, wie bereits erwähnt, die häufigste Indikation zur Pankreas(teil)-resektion. Mit 19172 Gestorbenen im Jahr 2021 und einem Anteil von 8,2 % ist es die zweithäufigste Krebstodesursache in Deutschland (Statistisches Bundesamt 2022). Die Inzidenz für Männer liegt bei 14,8 und die von Frauen bei 11,2 je 100.000 Personen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 72 Jahren, für Frauen bei 76 Jahren. Als Risikofaktoren, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, gelten unter anderem das Rauchen, Adipositas, Diabetes mellitus, ein hoher Alkoholkonsum, chronische Entzündungen des Pankreas, aber auch erbliche Faktoren wie etwa eine BRCA-2-Mutation sowie der Verzehr von verarbeiteten Fleischwaren. Die Prognose des Pankreaskarzinoms ist sehr schlecht. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 10 % (Krebs - Bauchspeicheldrüsenkrebs 2022).

Die zwei häufigsten Typen des Pankreaskarzinoms sind das duktales Adenokarzinom mit ca. 85–90 % der Fälle und endokrine Tumore des Pankreas mit weniger als 5 % der Fälle (Ilic und Ilic 2016; Hidalgo et al. 2015). Darüber hinaus kommen noch Azinuszellkarzinome, medulläre Karzinome, adenosquamöse Karzinome sowie andere seltene Subtypen im Pankreas vor (Harrison et al. 2020). Circa 70 % der Adenokarzinome befinden sich im Pankreaskopf, die Restlichen verteilen sich zu jeweils 15 % auf Corpus und Cauda (Harrison et al. 2020; McGuigan et al. 2018; Ilic und Ilic 2016; Hidalgo et al. 2015).

Die Einteilung des Pankreaskarzinoms erfolgt mithilfe des TNM-Systems bzw. der UICC-Klassifikation, wie in Tabelle 1 dargestellt (Cong et al. 2018).

Im Anfangsstadium des Pankreaskarzinoms haben die meisten Patienten keine bis wenige unspezifische Symptome, wie z. B. Magen- oder Rückenschmerzen, Übelkeit (vor allem postprandial), Appetitlosigkeit oder Stuhlveränderungen. Hierdurch bedingt wird das Karzinom oftmals erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Als Leitsymptom gilt der schmerzlose Ikterus, welcher durch einen Verschluss des Gallenganges bedingt ist. Hierdurch kann es auch zu weiteren Symptomen wie entfärbten Stuhl, dunklen Urin bzw. zum Courvoisier-Zeichen (schmerzlos palpable Gallenblase) kommen. Diese Symptome treten aufgrund der anatomo-

mischen Nähe zu den Gallengängen häufig bei Pankreaskopfkarzinomen auf. Weitere Symptome können sich zum Beispiel in Form eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus, Dyspepsie, Steatorrhoe oder eines ungewollten Gewichtsverlustes präsentieren (Mizrahi et al. 2020; Siewert und Stein 2012).

Stadium	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1, T2, T3	N1	M0
III	T4	jedes N	M0
IV	jedes T	jedes N	M1
T1: Tumor < 2 cm; T2: Tumor > 2 cm und ≤ 4 cm; T3: Tumor > 4 cm; T4: Infiltration von Truncus coeliacus, A. mesenterica superior oder A. hepatica communis) N0: keine Lymphknotenmetastasen; N1: 1–3 Lymphknotenmetastasen; N2: ≥ 4 Lymphknotenmetastasen M0: keine Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen			

Tabelle 1 – Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms - UICC 2016 (modifiziert nach Cong et al. 2018)

Eine präoperative Diagnosesicherung erfolgt durch verschiedene bildgebende Verfahren. Als Mittel der Wahl steht zu Beginn die transabdominelle Sonographie als kostengünstige und schnell durchführbare Schnittbildmethode zur Verfügung. Der Nachteil hierin liegt in der Untersucherabhängigkeit. Mittels der Sonographie können ggf. der Tumor, aber auch eventuelle Lebermetastasen oder eine Cholestase dargestellt werden. Mithilfe der Endosonographie lassen sich eventuelle Lymphknotenmetastasen und die Tumorausdehnung genauer darstellen, welche dann auch mit einer endosonografisch gesteuerten Feinnadelaspiration kombiniert werden kann (Mizrahi et al. 2020; Siewert und Stein 2012).

Ergänzend hierzu lassen sich mit der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) mögliche Gallengangsstenosen darstellen. Diese können anschließend häufig mit der Einlage einer Endoprothese behandelt werden. Bei operablen Tumoren jedoch ist eine möglichst frühe Operation der Einlage einer Endoprothese vorzuziehen, es sei denn, die Leberfunktion ist durch die Cholestase schon so weit beeinträchtigt, dass es zu Gerinnungsstörungen kommen könnte (Mizrahi et al. 2020; Siewert und Stein 2012).

Die kontrastverstärkte Computertomographie (CT) ist ein sehr wichtiger weiterer Bestandteil der Diagnosefindung und des Stagings. Mit einer Sensitivität von ca. 90 % lassen sich hiermit

die Tumorausbreitung sowie Gefäßbeteiligungen, Metastasen oder Lymphknotenvergrößerungen gut erfassen. Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine gute Alternative zur CT-Untersuchung. Hiermit können Leberläsionen sogar noch besser erkannt werden. Auch ein möglicher Gallenwegsaufstau kann mit dem MRT gut dargestellt werden (Magnetresonanztomographie – MRCP) (Mizrahi et al. 2020; Siewert und Stein 2012).

Weiterhin sollten bei Diagnosestellung die beiden Tumormarker CA 19-9 und CEA bestimmt werden. Aufgrund der schlechten positiv prädiktiven Werte (CA 19-9: 72%; CEA: 65,5%) sollten diese zwar nicht als Screeningparameter verwendet werden, können jedoch als gute Verlaufsp Parameter dienen. Vor allem der Tumormarker CA 19-9 kann als Prognosefaktor für das Outcome dienen, da bei einem präoperativ erhöhten Serumspiegel von mehr als 37 U/ml die mittlere Überlebenszeit von 32–36 Monaten (ausgehend von einem Serumspiegel von weniger als 37 U/ml) auf nur noch 12–15 Monate sinkt. Auch für das Ansprechen einer adjuvanten Chemotherapie kann der Tumormarker herangezogen werden. Denn dessen Serumspiegel sinkt bei gutem Ansprechen und ist in diesem Fall auch mit einer verlängerten Überlebenszeit assoziiert (Ballehaninna und Chamberlain 2012; Siewert und Stein 2012; Goonetilleke und Siriwardena 2007).

Die einzige kurative Therapie des Pankreaskarzinoms liegt in der chirurgischen Resektion (Kim et al. 2012). Allerdings sind nur ca. 10–25 % der Tumore chirurgisch resektabel. Bei diesen haben die Patienten eine mittlere 5-Jahres-Überlebensrate von 25–30 %. Pankreaskopftumore werden in der Regel durch eine partielle Pankreatikoduodenektomie mit (klassische OP nach Kausch-Whipple) oder ohne (OP nach Traverso-Longmire) Erhalt des Pylorus therapiert. Bei Tumoren in Cauda oder Korpus kommen die distale Pankreatektomie (Linksresektion) oder die totale Pankreatektomie zum Einsatz, in der Regel in Kombination mit einer Splenektomie (Mizrahi et al. 2020; Siewert und Stein 2012).

Viele Studien zeigten, dass eine adjuvante Chemotherapie das Gesamtüberleben verbessern kann. So zeigte zum Beispiel die ESPAC-3-Studie die Wirksamkeit von Gemcitabine auf (Mizrahi et al. 2020). Die ESPAC-4-Studie konnte eine noch bessere Wirksamkeit von Gemcitabine zeigen, wenn dieses mit Capecitabine kombiniert wird, da die mittlere Überlebenszeit hiermit von 25,5 auf 28 Monate gesteigert werden konnte (Neoptolemos et al. 2017). 2018 wurde die PRODIGE-24-Studie veröffentlicht, welche mFOLFIRINOX (modifizierte Therapie mit Folinsäure, 5-Fluoruracil, Irinotecan und Oxaliplatin) mit Gemcitabine verglich. Es konnte gezeigt werden, dass mFOLFIRINOX das Gesamtüberleben noch weiter verbessert. So wird die mittlere Überlebensrate in der mFOLFIRINOX-Gruppe mit 54,4 Monaten, in der

Gemcitabine-Gruppe jedoch nur mit 35 Monaten angegeben sowie ein drei-Jahres-Überleben von 63,4 % in der mFOLFIRIONX-Gruppe gegenüber von 48,6 % in der Gemcitabine-Gruppe. Allerdings ist diese Therapie mit mehr Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen oder Parästhesien, verbunden (Conroy et al. 2018). Die aktuelle Empfehlung liegt daher bei mFOLFIRIONX für Patienten mit gutem postoperativen Allgemeinzustand und Gemcitabine für Patienten mit ausreichendem postoperativen Allgemeinzustand (Mizrahi et al. 2020).

Laut der PREOPANC-1-Studie führt eine neoadjuvante Radiochemotherapie allein zu keinem Überlebensvorteil gegenüber denen ohne neoadjuvanter Radiochemotherapie (medianes Überleben 16 Monate mit und 14,3 Monate ohne neoadjuvanter Radiochemotherapie bei $p = 0,096$). Dafür konnte man jedoch bei neoadjuvanter Radiochemotherapie ein besseres krankheitsfreies Überleben, häufigere R0-Resektionen und niedrigere Raten an pathologischen Lymphknoten, sowie an perineuraler und venöser Invasion beobachten. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie zusammen mit einer adjuvanten Chemotherapie die Überlebensrate von 19,8 auf 35,2 Monate steigern konnte (Versteijne et al. 2020).

Bei irresektablen Pankreastumoren bleibt nur die Symptomkontrolle übrig. Durch eine systemische Chemotherapie oder Radiochemotherapie kann das Überleben etwas verlängert werden. Auch eine angemessene Schmerztherapie ist sehr wichtig. Des Weiteren kann eine Gallengangsdrainage bei Gallenaufstau zur Beschwerdelinderung durchgeführt werden. Nicht zu vergessen sind die (medikamentöse) Symptomkontrolle von sonstigen Beschwerden, wie unter anderem Bauchschmerzen, Blähungen, Steatorrhoe oder Appetitlosigkeit (Mizrahi et al. 2020).

1.2.4. Chronische Pankreatitis

Wie bereits ausgeführt stellt die chronische Pankreatitis die zweithäufigste Indikation zur Pankreas(teil)resektion dar und ist damit eine weitere wichtige Entität in der Pankreaschirurgie. Definiert wird sie am besten durch das Vorhandensein histologischer Veränderungen. Hierzu gehören eine chronische Entzündung, eine Fibrose und eine progressive Destruktion von exokrinem als auch endokrinem Gewebe. Auch Kalzifikationen können häufig gefunden werden. Abdominelle Schmerzen (klassischerweise gürtelförmig), Steatorrhoe, Gewichtsverlust und eine Glukosestoffwechselstörung gehören dabei zu den Hauptsymptomen. Die bislang wichtigste Ursache für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis ist der chronische Alkoholkonsum. Allerdings werden auch viele andere Ursachen beschrieben, z. B. andere

toxisch-metabolische Ursachen wie Rauchen, Hyperkalzämie, Hyperlipidämie, chronische Niereninsuffizienz, aber auch idiopathische, genetische oder autoimmun bedingte Ursachen, sowie rezidivierende und schwere akute Pankreatitiden und Obstruktionen, welche beispielsweise durch Tumore, Zysten oder posttraumatische Pankreasgangnarben ausgelöst werden können und wiederum einen Pankreassekretaufstau begünstigen. Weiterhin stellt die chronische Pankreatitis einen Risikofaktor für Pankreaskarzinome dar (Harrison et al. 2020; Hart und Conwell 2020). Klassifiziert wird die chronische Pankreatitis in drei verschiedene Gruppen: die chronisch kalzifizierende, chronisch obstruktive und chronisch autoimmun bedingte Pankreatitis (Majumder und Chari 2016).

Die Diagnose einer chronischen Pankreatitis lässt sich in Zusammenschau aus klinischer Symptomatik bzw. dem klinischen Verlauf, wie unter anderem rezidivierende Pankreatitisschübe, sowie Laboruntersuchungen, Bildgebung und dem Nachweis von Pankreasfunktionsstörungen stellen. Im Gegensatz zur akuten Pankreatitis sind bei der chronischen Pankreatitis Amylase und Lipase oftmals normal oder nur leicht erhöht. Weiterhin können mittels Sonographie, CT, MRT, aber auch ERCP weitere Aufschlüsse über morphologische Pankreasveränderungen wie Verkalkungen oder Pankreasgangsteine gewonnen werden sowie Hinweise auf Komplikationen (z. B. Pseudozysten, Duodenalstenosen o. Ä.) aufgezeigt werden. Durch eine Bestimmung der Elastase-1-Konzentration im Stuhl, welche bei einer Pankreasinsuffizienz vermindert ist, lässt sich eine manifeste exokrine Pankreasfunktionsstörung nachweisen. Diese tritt in der Regel erst ein, wenn 90 % des Parenchyms zerstört worden sind (Lew et al. 2017).

Das therapeutische Ziel stellt die Symptomkontrolle und Verhinderung weiterer Komplikationen dar. Eine Alkoholabstinenz und ein Rauchverzicht sind hierfür wichtige Parameter. Als Analgetika fungieren NSAR sowie Opioide. Bei exokriner Pankreasinsuffizienz, gekennzeichnet durch Diarrhoe, Steatorrhoe, Gewichtsverlust etc., sollten Pankreasenzyme (Amylase, Lipase und Protease) substituiert werden. Bei endokriner Pankreasinsuffizienz sind Insulingaben unter Beachtung der Hypoglykämiegefahr notwendig. Bei Pankreasgangstenosen oder Gallengangsteinen kann eine ERCP zur Ballondilatation mit eventueller Stenteinlage bzw. Steinentfernung notwendig werden. Bei 20–40 % der Patienten entstehen Pseudozysten. Dies sind flüssigkeitsgefüllte Räume, welche im Gegensatz zu echten Zysten jedoch keine Epithelauskleidung besitzen. Sie sollten bei Komplikationen wie Infektion oder Schmerzen, oder aber ab einer Größe von mehr als fünf Zentimetern endoskopisch drainiert werden (Kleeff et al. 2017).

Eine chirurgische Therapie wird nur bei unkontrollierbaren Schmerzen, lokalen Komplikationen wie etwa Gallengangsauftau, Erosion großer Gefäße oder große Pankreas-Pseudozysten sowie bei Verdacht auf Malignität erforderlich. Chirurgisch stehen hierbei Drainageoperationen (Pankreatikojejunostomie, Choledochojejunostomie etc.) oder eine Resektion zur Verfügung. Aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit einer Karzinomentstehung von 2 % pro zehn Jahre wird von einer prophylaktischen Resektion allerdings abgesehen. Nur bei hereditärer Genese der chronischen Pankreatitis sollte man eine solche erwägen, da das Lebenszeitrisiko für eine Karzinogenese hierbei bei 40–55 % liegt (Kempeneers et al. 2020).

1.2.5. Neuroendokrine Tumore (NET)

Neuroendokrine Tumore im Pankreas (pNET) treten mit einer Inzidenz von weniger als 1:100.000 auf, wobei die Inzidenz in den letzten Jahren aufgrund der zunehmenden Sensibilisierung für dieses Krankheitsbild steigt. Sie stammen von neuroendokrinen Zellen ab, welche sich physiologisch in sehr vielen Organen befinden. Klinisch können neuroendokrine Tumore in funktionelle und nicht funktionelle Tumore eingeteilt werden, je nachdem ob die vom Tumor sekretierten Hormone Symptome hervorrufen oder nicht. 60–90 % der pNET sind nicht funktionell und damit lange asymptomatisch. Dies ist auch der Grund dafür, dass die Diagnose häufig erst in Spätstadien gestellt wird. Die häufigsten pNET sind das Insulinom, welches aufgrund der erhöhten und unkontrollierten Insulinproduktion zu Hypoglykämien führt, sowie das Gastrinom, welches aufgrund der erhöhten und unkontrollierten Gastrin-Produktion gastroösophagealen Reflux und Magenulcera hervorruft (Zollinger-Ellison-Syndrom). Weitere Seltene sind unter anderem das VIPom (vasoaktives intestinales Peptid), das Glucagonom und das Somatostatinom, welche jeweils nach dem in der jeweiligen Entität überschüssig produziertem Hormon benannt wurden. (Ma et al. 2020).

Das Grading wird bei Tumoren dazu verwendet, um vorherzusagen, wie schnell die Tumore typischerweise wachsen bzw. sich ausbreiten, um daraus ein Behandlungskonzept ableiten zu können. Dieser wird mithilfe des Ki-67 Proliferationsindexes gemessen. Er gibt den prozentualen Anteil der sich zum Untersuchungszeitpunkt aktiv in Teilung befindlichen Zellen an. Ein hoher Ki-67 Proliferationsindex impliziert daher einen aggressiver wachsenden Tumor. Auch die Unterteilung in „gut differenziert“ und „schlecht differenziert“ spielt eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung und Prognose. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifiziert die pNET auf dieser Grundlage in folgende Hauptkategorien: gut differenzierte Tumore vom Grad 1 (low grade; Ki-67-Index < 2%), Grad 2 (intermediate grade; Ki-67-Index 2–20 %)

oder Grad 3 (high grade; Ki-67-Index > 20%) und schlecht differenzierte Tumore (neuroendokrine Karzinome), welche per Definition immer dem Grad 3 entsprechen (Mpilla et al. 2020; Holzer 2014).

Zur Diagnosesicherung kommen viele bildgebende Verfahren wie etwa die Sonographie und die MRT zum Einsatz. Vor allem aber die DOTATOC-Positronenemissionstomographie (PET) zusammen mit einer CT oder MRT eignet sich hierfür meist sehr gut. Bei dieser wird das Somatostatinanalogon DOTATOC oder DOTATATE mit einem β^+ -Strahler wie Gallium-68 markiert, intravenös infundiert und mithilfe der PET und CT/MRT eine Anhäufung im Körper detektiert und lokalisiert. Diese Technik nutzt dabei die Tatsache aus, dass die Somatostatinrezeptoren auf pNET viel dichter ausgeprägt sind als auf normalen Zellen, sodass sich dort das radioaktiv markierte Somatostatinanalogon stark anhäuft und somit der Tumor detektiert und lokalisiert werden kann. Therapiert wird in der Regel operativ durch Enukleation des Tumors, vor allem bei Tumorgößen von mehr als 2 cm. In bestimmten Ausnahmefällen kann auch die Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie geeignet sein (Mpilla et al. 2020; Holzer 2014). Bei dieser wird ein Somatostatinanalogon mit einem β^- -Strahler wie etwa Yttrium-90 markiert und intravenös infundiert. Durch die energiereiche Strahlung mit geringer Reichweite können somit die Tumorzellen zerstört werden. Auch diese Technik nutzt wieder die hohe Somatostatinrezeptordichte bei pNET im Gegensatz zu normalen Zellen aus (Dotatoc-Therapie - Klinik für Nuklearmedizin 2022).

1.2.6. Postoperative Komplikationen

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer postoperativen Komplikation nach einer Pankreas(teil)resektion liegt auch heute noch bei 35 % (Kleeff et al. 2007) bis 58 % (DeOliveira et al. 2006). Je nach Autor variieren die Häufigkeiten für das Auftreten der einzelnen Komplikationen erheblich, wobei durchschnittlich Pankreasfisteln, Infektionen/Abszesse, Blutungen und die verzögerte Magenentleerung mit am häufigsten auftreten (Mischinger et al. 2018; DeOliveira et al. 2006; Halloran et al. 2002). Die Einteilung und Definition der verschiedenen Komplikationen konnte bis heute nur teilweise durch Konsenskonferenzen (z. B. „International Study Group of Pancreatic Surgery“) standardisiert werden. Zur Schweregradeinteilung wird gerne auf die Clavien-Dindo-Klassifikation (Tabelle 6) zurückgegriffen, welche auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wird.

Postoperative Pankreasfisteln (POPF)

Pankreasfisteln sind eine häufige Komplikation in der Pankreaschirurgie. Viele Quellen geben Häufigkeiten von 10–20 % nach Pankreas(teil)resektionen an (Mirrieles et al. 2020; Kleeff et al. 2007), andere jedoch auch von bis zu 35 % (Mischinger et al. 2018). Weiterhin sind postoperative Pankreasfisteln mit intraabdominellen Abszessen und Blutungen verbunden, welche wiederum zu lebensbedrohlichen Zuständen mit einer Mortalität von bis zu 40 % führen können (Kawaida et al. 2019). Damit kommt dieser Art von Komplikation eine hohe Bedeutung zu.

Pankreasfisteln sind definiert als eine abnorme gangartige Kommunikation zwischen Pankreasgangepithel und einer anderen Epitheloberfläche. Hierüber kann Bauchspeicheldrüsensekret in umliegende Gewebe und Organe gelangen und zu Entzündungen führen. Das Diagnosekriterium für eine Pankreasfistel ist der dreifache Anstieg des Amylasegehalts im geförderten Volumen der Pankreasdrainage am oder nach dem dritten postoperativen Tag in Bezug zur Obergrenze des laborspezifischen normalen Amylasewertes. Zusätzlich hierzu muss eine klinische Relevanz vorliegen. Ohne eine solche wird nur von einem „biochemischen Leck“ gesprochen (früher Pankreasfistel Grad A). Dieses beeinflusst den postoperativen Verlauf bzw. die postoperative Krankenhausverweildauer nicht. Echte Pankreasfisteln kann man laut der „International Study Group of Pancreatic Surgery“ je nach klinischer Relevanz und wie in Tabelle 2 dargestellt in zwei Grade unterteilen: Grad B-Fisteln und Grad C-Fisteln (Bassi et al. 2017).

Diagnostische Kriterien für Grad B-Fisteln gibt es einige. Hierunter fällt die Notwendigkeit einer Anpassung des postoperativen Managements. Ebenso müssen Pankreasdrainagen in der Regel für mehr als 21 Tage belassen bzw. bei persistierenden intraabdominellen Flüssigkeitsansammlungen gegebenenfalls neu positioniert werden. Auch Transfusionen oder angiographische Eingriffe aufgrund von Blutungen können notwendig werden. Eine enterale oder parenterale Nahrungsunterstützung kann ebenso nötig sein wie die Unterstützung mit Somatostatin-Analoga. Darüber hinaus kann bei klinischer und laborchemischer Infektkonstellation eine Antibiotikagabe erforderlich werden (Bassi et al. 2017).

Von Grad C-Fisteln spricht man, sobald eine Reoperation nach Ausschöpfen der perkutanen oder endoskopischen Verfahren aufgrund klinischer Verschlechterung notwendig wird. Weitere Kriterien für C-Fisteln sind der POPF-assoziierte Tod und das POPF-assoziierte Organversagen, wobei hiermit die Notwendigkeit einer Reintubation, Hämodialyse oder der Einsatz von Katecholaminen für mehr als 24 Stunden aufgrund respiratorischer, renaler oder kardialer Insuffizienz gemeint ist. Ein Aufenthalt auf der Intensivstation wird bei Grad C-Fisteln häufig notwendig, wobei hierbei die Krankenhausverweildauer übermäßig steigt (Bassi et al. 2017).

Weitere mit einer Pankreasfistel assoziierte klinische Befunde können unter anderem Fieber, Erhöhung der Entzündungsparameter oder durch eine verzögerte Magenentleerung o. Ä. ausgelöste Bauchschmerzen sein. Eine radiologische Bildgebung ist nicht zwangsläufig erforderlich, kann unter Umständen jedoch hilfreich sein (Bassi et al. 2005).

Merkmale	BL¹	Fistel-Grad	
		B	C
> dreifacher Anstieg des Amylasewertes in Bezug zur Obergrenze des normalen Amylasewertes	ja	ja	ja
Persistierende Drainage > 3 Wochen	nein	ja	ja
Klinisch relevante Änderung des Managements der POPF ²	nein	ja	ja
Perkutane oder endoskopische POPF ² -spezifische Interventionen	nein	ja	ja
Angiographische Interventionen aufgrund POPF-assoziierter Blutung	nein	ja	ja
Infektionszeichen in Assoziation zur POPF ²	nein	ja, ohne Organversagen	ja, mit Organversagen
Reoperation aufgrund POPF ²	nein	nein	ja
POPF ² assoziiertes Organversagen ³	nein	nein	ja
POPF ² assoziierter Tod	nein	nein	ja

Tabelle 2 – Einteilung der Pankreasfisteln nach der „International Study Group of Pancreatic Surgery“ (Bassi et al. 2017)

¹ „biochemisches Leck“

² postoperative Pankreasfistel

³ POPF assoziiertes Organversagen: Notwendigkeit einer Reintubation, Hämodialyse oder der Einsatz von Katecholaminen für mehr als 24 h aufgrund respiratorischer, renaler oder kardialer Insuffizienz

Risikofaktoren für die Entstehung einer postoperativen Pankreasfistel sind laut Zhang et al. eine bestehende arterielle Hypertonie, das Fehlen eines vorbestehenden Diabetes mellitus, keine abdominalen Operationen in der Vorgeschichte, eine antekolische Gastrojejunostomie sowie

ein weiches Pankreasgewebe (Zhang et al. 2021). Andere Autoren berichten bezüglich des Auftretens einer postoperativen Pankreasfistel unter anderem über einen Zusammenhang mit einem erhöhten BMI, einem schmalen Pankreasgang, männlichem Geschlecht und fehlender präoperativer Bestrahlung (Mungroop et al. 2021; Tabchouri et al. 2021). Da das Pankreasgewebe selbst erst intraoperativ beurteilt werden kann, ist es ebenso möglich die kontrastmittelgestützte CT-Untersuchung zur präoperativen Risikostratifizierung heranzuziehen. Hierbei werden die CT-Werte des Pankreasparenchyms in verschiedenen Kontrastmittelphasen ins Verhältnis gesetzt. Diese können dann mittels bestimmter Grenzwerte mit in die Risikostratifizierung einfließen (Tang et al. 2021).

Laut Ho et al. zeigte man in verschiedenen Studien, dass Octreotid, das intra- bzw. postoperativ gegeben wurde, Pankreasfisteln vorbeugen kann. Je nach Studie läge die relative Risikoreduktion hierbei zwischen 11 % und 55 % (Ho et al. 2005).

In der hier vorliegenden Arbeit wird die oben genannte Einteilung nach der „International Study Group of Pancreatic Surgery“ (Tabelle 2) genutzt. Auch wurde fast allen Patienten ein Somatostatinanalogon wie Octreotid sowohl kurz vor der eigentlichen Operation als auch postoperativ für in der Regel sieben Tage verabreicht.

Cholangitis

Die Cholangitis kann infektiöse wie auch nicht infektiöse (z. B. autoimmun bedingt bei der primär sklerosierenden Cholangitis) Ursachen haben. Meist wird sie durch eine Abflussbehinderung des Gallengangs systems verursacht. Um eine aufsteigende bakterielle Infektion aus dem Duodenum zu verhindern, wird das Gallengangs system am Übergang zum Duodenum durch den Sphinkter Oddi verschlossen. Allerdings wird dieser Schutzmechanismus unter anderem bei Einlage eines Stents, bei einer endoskopisch retrograden Cholangiographie oder bei einer biliodigestiven Anastomose im Rahmen einer Kausch-Whipple-Operation aufgehoben, sodass postoperativ auch nach biliodigestiven Anastomosen häufig Cholangitiden auftreten können (Cammann et al. 2016). Leider waren die klinischen Diagnosekriterien einer Cholangitis bis zur Einführung der Tokyo Guidelines 2007 nicht einheitlich und variierten von Autor zu Autor (Wada et al. 2007). In den dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen wurde eine postoperative Cholangitis mithilfe der aktualisierten Tokyo Guidelines 2018 und gegebenenfalls unter Zuhilfenahme der klinischen Symptomatik wie rechtsseitiger Oberbauchschmerz diagnostiziert. Zur Diagnose musste mindestens je ein Merkmal in zwei der

drei verschiedenen Hauptmerkmalen (A - Systemische Entzündung, B - Cholestase oder C - Bildgebung) auftreten, wobei Hauptmerkmal A zwingend erfüllt werden musste (Tabelle 3).

A – Systemische Entzündung
A1 – Fieber > 38,0 °C oder Schüttelfrost
A2 – laborchemisch: Leukozyten < 4000/μL oder > 10000/μL; CRP ≥ 10 mg/L
B – Cholestase
B1 – Ikterus (Bilirubin > 34 μmol/L)
B2 – laborchemisch: ASAT, ALAT, gGT > 1,5 x ULN (upper limit of normal)
C – Bildgebung
C1 – Gallengangserweiterung
C2 – Nachweis der Ätiologie durch Bildgebung (Striktur, Stein, Stent etc.)

Tabelle 3 – Tokyo Guidelines zur Diagnose der Cholangitis; modifiziert nach Sokal und Kiriya (Sokal et al. 2019; Kiriya et al. 2018)

Die Therapie einer Cholangitis beschränkt sich in aller Regel auf die Beseitigung der Ursache (z. B. Galleabfluss wiederherstellen) sowie die Gabe von Antibiotika (Sokal et al. 2019).

Wundinfekt

Wundinfekte sind eine weitere häufige Komplikation nach Pankreatikoduodenektomie. Die Häufigkeit schwankt je nach Studie von 2,7 % (Kleeff et al. 2007) bis 23,5 % (Karim et al. 2018) aller Operationen. Die größten Risikofaktoren hierfür sind eine präoperative Gallendrainage und eine postoperative Pankreasfistel (Suragul et al. 2020). Eine Wundinfektion heilt erst nach chirurgischer Sanierung mittels Beseitigung von nekrotischem und infiziertem Gewebe aus. Hierfür kommen lokale Maßnahmen wie etwa Wundrevision, Débridement, Lavage oder eine Drainage und ergänzend Antiseptika zum Einsatz. Ebenso kann bei systemischen Entzündungszeichen eine Antibiotikatherapie erwogen werden. Bei ausgeprägten Befunden kann auch eine operative Revision nötig sein (Maier et al. 2011).

Intraabdominelle Abszesse

Die Inzidenz intraabdomineller Abszesse liegt bei 1–12 % (Halloran et al. 2002). Ursachen hierfür sind die Insuffizienz einer Anastomose (am häufigsten die der Pankreatikojejunostomie) und eine Sekretretention einer Pankreasfistel durch eine nicht richtig abfließende Drainage. Am

häufigsten sind intraabdominelle Abszesse rechts subhepatisch oder links subdiaphragmal lokalisiert. Zur Diagnose eignet sich am besten die kontrastmittelgestützte CT-Untersuchung. Über eine CT gesteuerte perkutane Punktion können die Abszesse drainiert werden. Sollte die zugrunde liegende Ursache für die Abszesse konservativ nicht behandelt werden können, so ist eine Revisionsoperation (z. B. Anastomosenneuanlage, vollständige Pankreatektomie, Spül-lavage) notwendig (Mischinger et al. 2018; Ho et al. 2005).

Postoperative Blutungen

Postoperative gastrointestinale oder intraabdominelle Blutungen treten in 1–9 % der Fälle auf und sind für 11–38 % der Gesamtmortalität verantwortlich. Sie werden zusammengefasst unter dem Begriff „postpancreatectomy hemorrhage“ (PPH). Wie die Pankreasfisteln können auch postoperative Blutungen in verschiedene Stadien (A, B, C) eingeteilt werden (Tabelle 4). Dies erfolgt über die drei Kriterien Blutungsbeginn, Blutungslokalisation und Schwere der Blutung.

Beim Blutungsbeginn unterscheidet man frühe (≤ 24 Stunden postoperativ) von späten (> 24 Stunden postoperativ) Blutungen. Frühe Blutungen entstehen häufig durch chirurgisch-technische Probleme oder eine perioperative Koagulopathie, wohingegen späte Blutungen vor allem durch postoperative Komplikationen wie Pankreas- oder Gallefisteln, Abszesse oder Anastomosensuffizienzen und daraus resultierenden Arrosionsblutungen hervorgerufen werden. Späte postoperative Blutungen sind mit einer Mortalität von über 60 % vergesellschaftet. Die Blutungslokalisation kann in intraluminal (ins Darmlumen) und extraluminal (außerhalb des Darmlumens) unterteilt werden. Das dritte Kriterium, die Schwere der Blutung, wird unterteilt in mild und schwer. Mild wird hierbei definiert als ein Hämoglobinabfall von < 3 g/dl ohne große klinische Relevanz. Sie wird konservativ therapiert, ggf. mit Transfusionen von bis zu drei Erythrozytenkonzentraten. Schwer hingegen ist definiert als ein Hämoglobinabfall von > 3 g/dl mit einer potenziell lebensbedrohlichen klinischen Beeinträchtigung (Tachykardie, Hypotonie, Oligurie, etc.). Behandelt wird diese mit einer Transfusion von mehr als drei Erythrozytenkonzentraten und/oder invasiv mittels Reoperation oder interventioneller Angiographie (Mischinger et al. 2018; Wente et al. 2007b).

Aufgrund fehlender Dokumentation kann in dieser Arbeit nicht in „früh“ und „spät“ bzw. intra- und extraluminal eingeteilt werden, sodass die Einteilung nach der „International Study Group of Pancreatic Surgery“ (ISGPS) hier nur teilweise angewendet werden kann. Sie erfolgt daher nur nach milder (Hb-Abfall < 3 g/dl) und schwerer (Hb-Abfall > 3 g/dl) postoperativer Blutung,

wobei von einer Blutung ausgegangen wird, sobald postoperativ Erythrozytenkonzentrate gegeben wurden.

Grad	Blutungsbeginn	Blutungslokalisation	Blutungsschwere
A	Früh	intra- oder extraluminal	mild
B	Früh	intra- oder extraluminal	schwer
	Spät	intra- oder extraluminal	mild
C	Spät	intra- oder extraluminal	schwer

Tabelle 4 – Einteilung postoperativer Blutungen nach der „International Study Group of Pancreatic Surgery“ (Wente et al. 2007)

Verzögerte Magenentleerung (DGE)

Auch die verzögerte Magenentleerung (Delayed Gastric Emptying, DGE) gilt als sehr häufige Komplikation nach Pankreasoperationen. Die Inzidenz schwankt in verschiedenen Studien von 15 % bis hin zu 80 % (Bell et al. 2015).

Die genaue Pathogenese der verzögerten Magenentleerung ist noch nicht vollständig geklärt. Bekannte begünstigende Faktoren sind unter anderem ein höheres Patientenalter, eine längere Operationsdauer und ein postoperativ sinkender Plasmaspiegel des Hormons Motilin. Einige Quellen berichten allerdings auch von einem Zusammenhang zu anderen postoperativen Komplikationen. So sei die verzögerte Magenentleerung auch mit Pankreasfisteln, intra-abdominellen Abszessen oder Gallenleckagen assoziiert. Auch die Rekonstruktionstechnik der Pankreasanastomose könnte einen Einfluss auf das Auftreten einer verzögerten Magenentleerung haben. Die Mitresektion des Duodenums als Risikofaktor für eine verzögerte Magenentleerung wird diskutiert, zeigte sich jedoch in neuen Studien nicht als signifikant. Die verzögerte Magenentleerung führt weiterhin zu einer verlängerten Krankenhausaufenthaltsdauer sowie zu Mehrkosten und einer Reduktion der postoperativen Lebensqualität. Therapiert wird nach Ausschluss eines Ileus (dieser zählt nicht als DGE) mithilfe einer Magensonde, Schonkost bzw. Nahrungskarenz und ggf. Prokinetika wie Erythromycin (Fahlbusch et al. 2022; Mischinger et al. 2018; Wente et al. 2007a).

Die ISGPS teilte auch die DGE in einer Publikation aus dem Jahre 2007 in drei Schweregrade ein (Tabelle 5), worauf sich auch diese Arbeit bezieht. Hierbei ist vor allem die Liegedauer der Magensonde von Bedeutung. Bei Grad A wird in aller Regel keine weitere spezifische Therapie benötigt und geht auch selten mit Erbrechen einher. Sollte die Magensonde länger als sieben

Tage postoperativ benötigt werden, so spricht man vom Grad B. Ab diesem Grad kommt es in aller Regel auch zur Verlängerung der Krankenhausaufenthaltsdauer sowie zur Notwendigkeit der Gabe von Prokinetika bzw. die Einleitung einer unterstützenden parenteralen Ernährung. Ebenso treten auch andere postoperative Komplikationen häufiger auf. Grad C wird unter anderem davon geprägt, dass die Magensonde auch über den 14. postoperativen Tag hinaus benötigt wird. Prokinetika und nutritive Maßnahmen sind hierbei obligat. Weitere bildgebende Verfahren wie z. B. eine CT-Untersuchung zum Ausschluss von Pankreasfisteln, Abszessen oder Ähnlichem sollten bei Grad C durchgeführt werden, da hier die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten weiterer postoperative Komplikationen sehr hoch ist (Wente et al. 2007a).

DGE Grad	Magensonde notwendig	Orale Nahrungsaufnahme nicht möglich bis	Erbrechen/Magendilatation	Gabe von Prokinetika
A	4–7 Tage oder Neuanlage > 3. post-OP-Tag	7. post-OP-Tag	ja/nein	ja/nein
B	8–14 Tage oder Neuanlage > 7. post-OP-Tag	14. post-OP-Tag	ja	ja
C	> 14 Tage oder Neuanlage > 14. post-OP-Tag	21. post-OP-Tag	ja	ja

Tabelle 5 – Einteilung der verzögerten Magenentleerung nach der „International Study Group of Pancreatic Surgery“ (Wente et al. 2007a)

Clavien-Dindo-Klassifikation

Mithilfe der Clavien-Dindo-Klassifikation können postoperative Komplikationen mittels einer standardisierten und einfachen Methode eingeteilt und bewertet werden (Bolliger et al. 2018). Die Klassifikation grenzt dabei fünf Schweregrade ab, wobei zwei von ihnen noch einmal in zwei Untergruppen unterteilt werden (Tabelle 6). Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf, welche mit einfachen Medikamenten wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika oder Elektrolytsubstitutionen behandelt werden können, stellen hierbei Grad I der Clavien-Dindo-Klassifikation dar. Sofern andere Medikamente als diejenigen, welche in Grad I erlaubt sind, gegeben oder eine Bluttransfusion oder parenterale Ernährung notwendig werden, so werden diese Komplikationen dem Grad II zugeordnet. Grad III ist definiert über eine

chirurgisch, endoskopisch oder radiologisch notwendig gewordene Intervention. Lebensbedrohliche Komplikationen, welche eine intensivmedizinische Behandlung benötigen, werden als Grad IV klassifiziert. Komplikationen, an welchen der Patient verstirbt, entsprechen dem Grad V (Dindo et al. 2004).

In dieser vorliegenden Arbeit werden die Komplikationen in schwer und leicht eingeteilt, wobei dabei auf die Clavien-Dindo-Klassifikation zurückgegriffen wird. Leichte Komplikationen werden definiert über einen Clavien-Dindo Grad < IIIb und schwere Komplikationen über einen Clavien Dindo Grad $\geq$ IIIb.

Grad	Definition
I	Jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit für eine pharmakologische Behandlung oder chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention. Erlaubt sind: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Auch im Patientenzimmer behandelte Wundinfektionen fallen hierunter.
II	Notwendigkeit einer pharmakologischen Therapie mit anderen Medikamenten als in Grad I erlaubt sowie Bluttransfusionen und totale parenterale Ernährung.
III	Notwendigkeit einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention.
IIIa	Intervention ohne Vollnarkose
IIIb	Intervention mit Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen mit Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie (IMC oder ITS) sowie ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Schlaganfall oder Subarachnoidalblutung.
IVa	Organversagen (inklusive Dialyse)
IVb	Multiorganversagen
V	Tod des Patienten

Tabelle 6 – Einteilung postoperativer Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation (Dindo et al. 2004)

2. Ziele der Arbeit

Die Pankreaschirurgie hat sich in den letzten Jahrzehnten stark weiterentwickelt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist im Gegensatz zu den Anfängen der Pankreaschirurgie stark gestiegen. Lag die Mortalitätsrate anfangs noch bei annäherungsweise 25 %, so liegt sie heute bei 1–5 % (Mischinger et al. 2018; Cameron et al. 2006). Dennoch ist die Pankreaschirurgie auch heute noch mit einer 35-prozentigen (Kleeff et al. 2007) bis 58-prozentigen (DeOliveira et al. 2006) Wahrscheinlichkeit für postoperative Komplikationen behaftet.

In zahlreichen Artikeln und Studien werden hierfür verschiedene Ursachen beschrieben, unter anderem die Besiedlung der Gallenwege mit bestimmten Keimen. Diese wiederum treten gehäuft bei Patienten auf, welche präoperativ eine Gallenwegsdrainage mittels endoskopisch retrograder Cholangiographie erhalten hatten (Bilgiç et al. 2020; Limongelli et al. 2007). Augenstein et al. und Maatman et al. konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen einer Gallenwegkontamination allgemein und postoperativen Komplikationen finden, wobei Maatman et al. zumindest von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Infektionen an der Operationsstelle, bedingt durch bestimmte Bakterienarten (Enterokokkus und Enterobacter), ausgehen (Maatman et al. 2020; Augenstein et al. 2010). Dies zeigt, dass es einige unterschiedliche Aussagen und Meinungen hierzu gibt.

Um die Pankreaschirurgie bezüglich der Komplikationsrate an der Universitätsmedizin Rostock zu verbessern, soll mit dieser Arbeit die Bedeutung der Keimbesiedlung der Gallenwege beziehungsweise die Antibiotikatherapie in Bezug auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen näher beleuchtet werden, um hieraus gegebenenfalls Verbesserungsvorschläge zur Reduzierung der Komplikationsrate generieren zu können. Ebenfalls soll geprüft werden ob bestimmte Keime mit spezifischen Komplikationen korrelieren.

3. Patienten und Methodik

In dieser Arbeit wurden alle (n = 646) Patienten eingeschlossen, welche im Zeitraum von September 2003 bis Mai 2020 am Universitätsklinikum in Rostock in kurativer Absicht einer Pankreas(teil)resektion aufgrund einer chronischen Pankreatitis oder eines Malignoms am oder in der Nähe vom Pankreas unterzogen worden sind. Jeder Patient willigte hierbei im Vorfeld schriftlich der Teilnahme an der Studie und Speicherung der anonymisierten Daten ein. Ein Ethikvotum liegt vor. Diagnostische Laparoskopien sind nicht in die Studie mit eingeflossen. Es wurden verschiedene chirurgische Operationstechniken angewendet, darunter die Techniken nach Kausch-Whipple, Longmire-Traverso, Beger oder Frey und entsprechende Modifikationen sowie auch die Pankreaslinksresektion. Dabei erfolgte eine präoperative sowie eine primäre postoperative Antibiotikatherapie, d. h. eine direkte Fortsetzung der intraoperativen Antibiotikagabe, in aller Regel bei Patienten, welche eine präoperative Gallenwegsdrainage erhalten hatten. Ein weiterer häufiger Grund für eine primäre postoperative Antibiotikatherapie war die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung.

Die Daten wurden retrospektiv aus den Patientenakten und dem elektronischen Kliniksystem erhoben. Gleichzeitig wurden die Patienten, welche aufgrund eines Malignoms operiert worden waren, in regelmäßigen Abständen zu ihrem aktuellen medizinischen Status telefonisch befragt. So konnten auch Komplikationen und Malignom-Rezidive, welche nach stationärer Entlassung aufgetreten sind, erfasst werden. Auch die Überlebensdauer konnte hierdurch erhoben werden.

Die Daten wurden in einer Datenbank (Microsoft Access) über viele Jahre hinweg gespeichert und mithilfe von SPSS ausgewertet. Hierbei wurden unter anderem Angaben zu den Patienten, der Krankengeschichte bezüglich des Malignoms, der Operation sowie den postoperativen Komplikationen erhoben. Die vollständige Auflistung zeigt der Erhebungsbogen im Anhang (Seite 84). Es wurde bei jeder Operation ein Abstrich mittels Tupfer aus dem Gallenweg entnommen und mikrobiologisch im Labor auf pathogene Keime untersucht. Bei der Datenerhebung konnten jedoch nicht zu jedem Patienten die schriftlichen mikrobiologischen Befunde gefunden werden oder waren aus sonstigen Gründen nicht dokumentiert worden, sodass in der nachfolgenden Betrachtung bezüglich der Keime ein Teil des Patientenkollektivs (n = 226) nicht berücksichtigt werden konnte. Auch zeigen sich in der Datenerhebung Lücken bezüglich der genauen Keimart. Diese wurde nämlich häufig als Überbegriff wie „Streptokokken“ oder „Staphylokokken“ o. Ä. dokumentiert. Somit konnten nicht spezifische Keime untereinander betrachtet werden, sondern die statistische Auswertung erfolgte unter den dokumentierten Arten und Überbegriffen wie in Tabelle 9 aufgelistet. Die Keime welche

nicht in die in Tabelle 9 aufgelisteten fielen wurden aufgrund ihres sehr seltenen Auftretens unter „Sonstiges“ zusammengefasst und bei der statistischen Auswertung mitberücksichtigt. Im Nachfolgenden wird von einem „sterilen“ Befund immer dann gesprochen, sofern kein Keimnachweis erfolgen konnte. Antibiotogramme wurden bei fehlender Dokumentation über die Jahre nicht in die Auswertung mit eingeschlossen.

Zur statistischen Auswertung ob ein bestimmter Keim oder eine Kombination zweier bestimmter Keime, also ein bestimmtes Keimpaar, mit einer bestimmten Komplikation statistisch signifikant korreliert, wurden mithilfe von Vierfeldertafeln der Chi-Quadrat-Test als auch, sofern die Erwartungswerte kleiner fünf waren, der Fishers-Exact-Test benutzt. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Hierbei wurden jeweils alle Abstriche mit einem bestimmten Keimnachweis in Bezug zu allen anderen Abstrichen mit Keimnachweisen ohne diesen bestimmen Keim (im folgenden „anderer Keim“) gesetzt. Bei der Betrachtung von Keimpaaren verhielt es sich genauso. Es wurden also alle Abstriche mit einem bestimmten Keimpaar mit denjenigen Abstrichen verglichen welche ein Keimnachweis zeigten, jedoch nicht genau dieses Keimpaar enthielten. Bei jeder dieser Betrachtungen war es egal ob noch andere Keime zusätzlich nachweisbar waren. Sterile Befunde zählten hier also nicht mit hinein.

Die graphische Darstellung erfolgte mithilfe von Diagrammen, Vierfeldertafeln und Boxplots.

Pro Jahr fanden sich im Schnitt 38 in die Studie eingeschlossene Patienten sowie im Schnitt bei 25 Patienten ein mikrobiologischer Befund.

4. Ergebnisse

4.1. Studienpopulation

Alle 646 Patienten dieser Studie wurden unter Beachtung der Operationsindikation (Tabelle 7) in zwei Subgruppen unterteilt: Operationsindikation aufgrund eines malignen (n = 477; 73,84 %) bzw. eines benignen (n = 169; 26,16 %) Geschehens, woraus sich die im weiteren Verlauf benutzten Bezeichnungen der malignen und der benignen Gruppe ableiten. Unter die benigne Operationsindikation fiel hierbei die chronische Pankreatitis. Unter die malignen Operationsindikationen fielen hierbei unter anderem Pankreasmalignome (n = 269; 41,64 %), Gallengangskarzinome (n = 39; 6,04 %) sowie Tumore der Papilla/Ampulla Vateri (n = 35; 5,42 %). Die restlichen malignen Operationsindikationen (n = 134; 20,74 %) waren durch Pankreasmetastasen, neuroendokrine Tumore, Duodenalkarzinome und andere maligne Entartungen bedingt.

Indikation zur Pankreas(teil)resektion	Anzahl	Prozent (%)
Maligne Operationsindikationen	477	73,84
Pankreasmalignome	269	41,64
Gallengangskarzinome	39	6,04
Tumore der Papilla/Ampulla Vateri	35	5,42
Rest (Metastasen, NET, Duodenalkarzinome ...)	134	20,74
Benigne Operationsindikationen (chron. Pankreatitis)	169	26,16

Tabelle 7 – Indikationen und Häufigkeiten zur Pankreas(teil)resektion

Von den insgesamt 646 operierten Patienten waren 404 (62,54 %) männlich und 242 (37,46 %) weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug $61,1 \pm 12,64$ Jahre. Wie in Abbildung 1 zu sehen, fällt beim Vergleich zwischen benigner und maligner Gruppe auf, dass die Patienten der malignen Gruppe im Schnitt um 14,7 Jahre älter waren als diejenigen der benignen Gruppe (Mittelwerte: $65,0 \pm 10,7$ Jahre vs. $50,3 \pm 11,2$ Jahre). Auch die Geschlechterverteilung ändert sich, wie in Abbildung 2 verdeutlicht, von einem relativ ausgeglichenen Verhältnis innerhalb der malignen Gruppe (m/w 1:0,8) zu einem überpräsentierten männlichen Anteil innerhalb der benignen Gruppe (m/w 1:0,2).

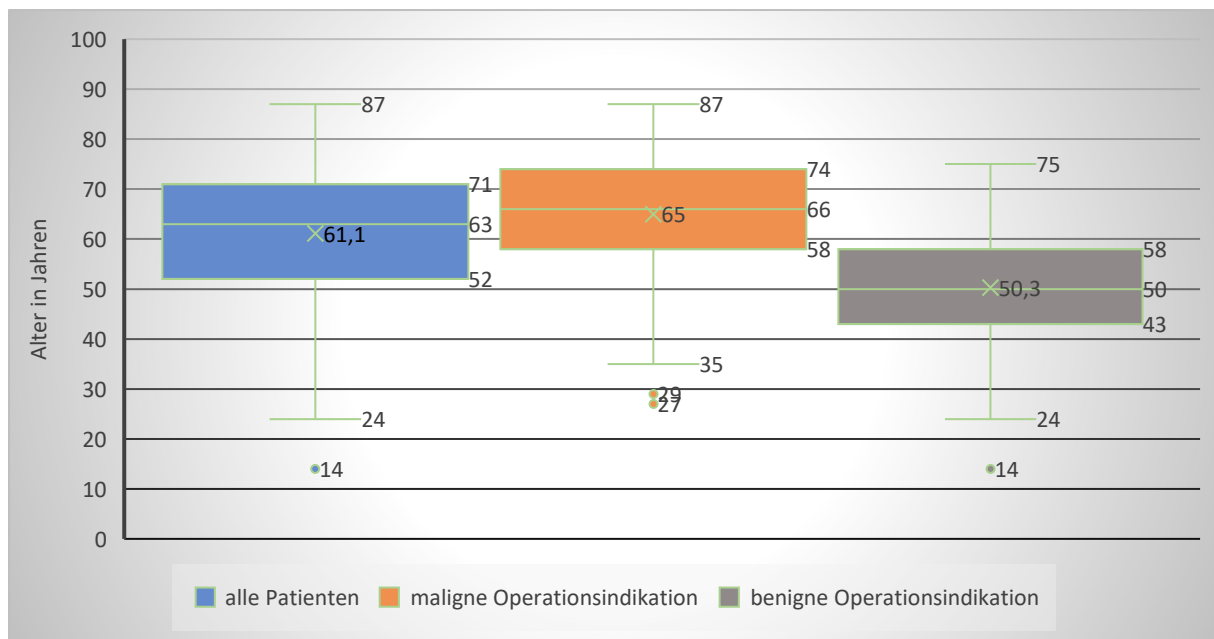


Abbildung 1 – Altersverteilung je nach Operationsindikation

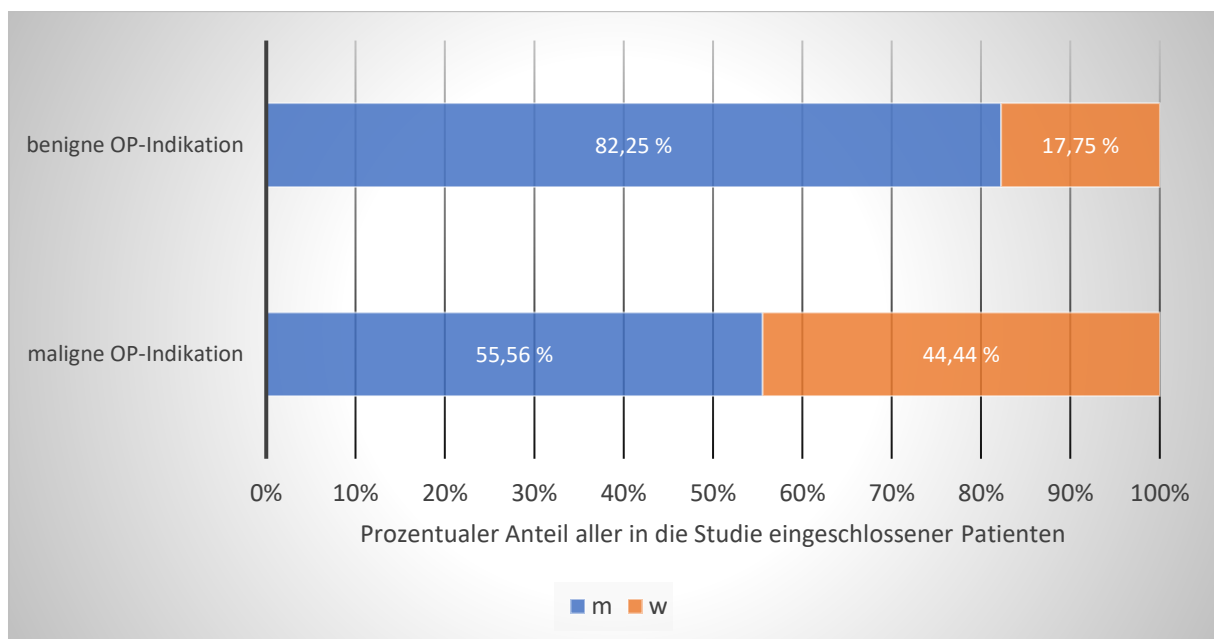


Abbildung 2 – Geschlechterverteilung in % je nach Operationsindikation

Weiterhin konnten von 311 der insgesamt 477 Patienten der malignen Gruppe (65 %) Gallenabstriche für eine mikrobiologische Untersuchung gewonnen werden. Ein Keimwachstum zeigte sich in knapp der Hälfte aller Gallenabstriche (52,1 %; $n = 162$), während sich in der anderen Hälfte (47,9 %; $n = 149$) kein Keimwachstum nachweisen ließ. In der benignen Gruppe wiederum wurden von 109 der insgesamt 169 Patienten (64 %) Gallenabstriche genommen. Hierbei zeigte sich bei 49 Patienten (45 %) ein Keimwachstum, während sich bei den restlichen 60 Patienten (55 %) keines zeigte. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei

Gruppen bezüglich der Auftretenshäufigkeit eines Keimwachstums konnte damit nicht festgestellt werden ($p = 0,2$).

4.2. Präoperative Gallendrainage

Zuerst wurde der Einfluss einer präoperativen Gallendrainage auf das gefundene Keimspektrum in den Gallenwegen sowie auf postoperative Komplikationen hin untersucht.

Bei 194 der insgesamt 420 Patienten (46,2 %) mit Gallenabstrichen wurde vor der Operation eine präoperative Gallendrainage im Sinne einer endoskopischen retrograden Cholangiographie (ERC) mit endoskopischer Papillotomie (EPT) und/oder Stenteinlage oder eine perkutane transhepatische Drainage (PTCD) durchgeführt. Bei Betrachtung der 420 Patienten mit Gallenabstrichen zeigt sich, wie bereits in Abbildung 3 dargestellt, dass eine präoperative Gallendrainage zu einem signifikanten Anstieg an Patienten mit Keimnachweisen in den Gallenwegen auf das Dreifache führt, genauer gesagt von 53 Patienten ohne präoperative Drainage auf 158 Patienten mit präoperativer Drainage. Unter den 209 Patienten mit negativen Gallekulturen zeigen sich hingegen 174 Patienten ohne präoperative Gallendrainage und nur 35 Patienten mit präoperativer Gallendrainage, was eine Abnahme der Patienten ohne Keimnachweise in den Gallenwegen um das Fünffache durch eine präoperative Gallendrainage bedeutet ($p < 0,01$).

Bei 70 Abstrichen (33,2 %) konnte jeweils nur ein einzelner Keim nachgewiesen werden und bei 141 Abstrichen (66,8 %) wurde eine Kombination aus mindestens zwei verschiedenen Keimen festgestellt. Die restlichen 209 Abstriche blieben ohne Keimwachstum. Tabelle 8 veranschaulicht die Unterschiede zwischen der Anzahl der Keime in Abhängigkeit einer präoperativen Drainage. Hierbei zeigt sich, dass eine solche, zu Ungunsten des monomikrobiellen Wachstums, zu mehr polymikrobiellem Wachstum geführt hatte ($p < 0,001$; OR = 6).

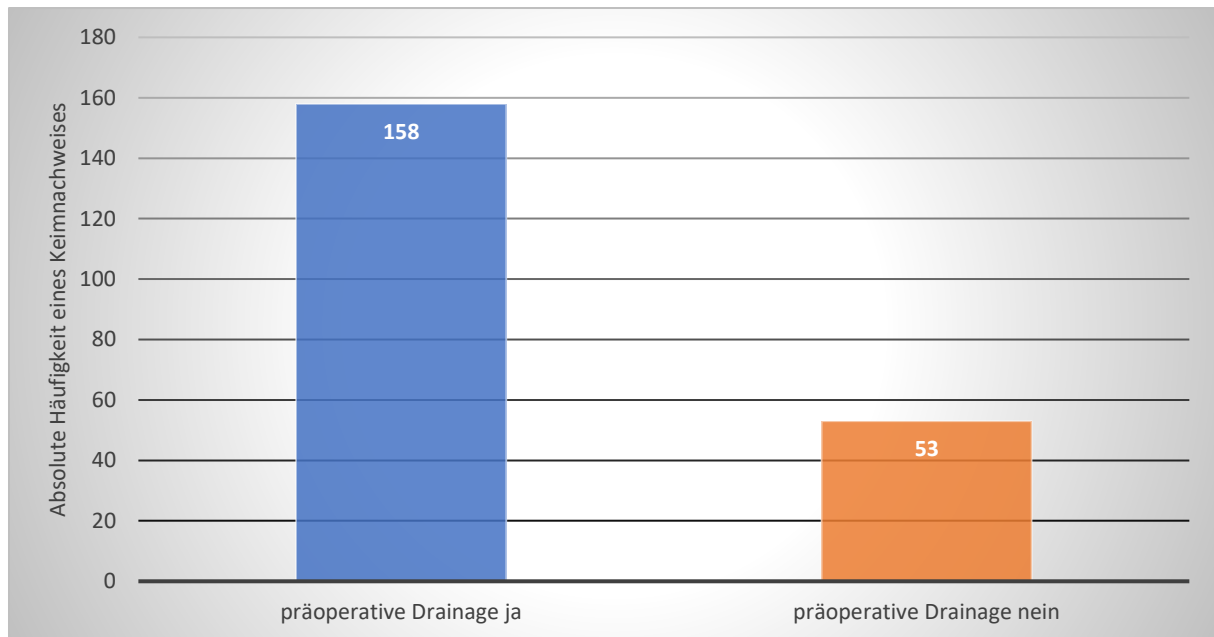


Abbildung 3 – Häufigkeit eines Keimnachweises in Abhängigkeit einer durchgeführten präoperativen Gallendrainage

	einzelner Keim	mind. 2 Keime	steril
ohne präop. Drainage	34	19	174
mit präop. Drainage	36	122	35

Tabelle 8 – Anzahl Abstriche mit verschieden nachweisbarer Anzahl an Keimen in den Gallenwegen in Abhängigkeit einer präoperativen Drainage

Unter den 420 Patienten mit Gallenabstrichen waren, wie in Tabelle 9 ersichtlich, Enterokokkus (27,9 %; n = 117) und Escherichia (12,6 %; n = 53) die häufigsten festgestellten Keime, gefolgt von Candida und Klebsiella (jeweils 10,2 %; n = 43). Streptokokkus (8,3 %; n = 35), Staphylokokkus (6,9 %; n = 29), sowie Enterobacter (5,2 %; n = 22), Proteus (3,6 %; n = 15) und Citrobacter (3,3 %; n = 14) waren dabei seltener vorkommende Keime. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Auftretenswahrscheinlichkeit einzelner Keime zwischen den Altersstufen > 61 Jahre und ≤ 61 Jahre.

<i>Keim</i>	<i>Anzahl n</i>	<i>Anteil an den 420 Patienten mit Gallenabstrich in %</i>
<i>Enterokokkus</i>	117	27,9
<i>E. coli</i>	53	12,6
<i>Candida</i>	43	10,2
<i>Klebsiella</i>	43	10,2
<i>Streptokokkus</i>	35	8,3
<i>Staphylokokkus</i>	29	6,9
<i>Enterobacter</i>	22	5,2
<i>Proteus species</i>	15	3,6
<i>Citrobacter</i>	14	3,3
<i>steriler Befund</i>	209	49,8

Tabelle 9 – Auftretenshäufigkeit verschiedener Keime; Anzahl n = Auftreten bei n Patienten (Referenz 420 Patienten mit Gallenabstriche)

Stellt man die Auftretenshäufigkeit der verschiedenen Keime in Bezug zur Durchführung einer präoperativen Gallendrainage, so lässt sich festhalten, dass vor allem die vergleichsweise seltener auftretenden Keime Enterobacter, Proteus und Citrobacter hiernach deutlich häufiger isoliert werden konnten. Sie ließen sich so bis zu 14-fach häufiger nachweisen. Aber auch das Auftreten anderer Keime war nach präoperativer Gallendrainage um mindestens das 2,5-fache häufiger nachweisbar als ohne eine solche (Tabelle 10).

<i>Keim</i>	<i>Präoperative Drainage</i>		<i>Steigerung um das x-fache</i>	<i>p-Wert</i>
	<i>ja</i>	<i>nein</i>		
<i>Proteus</i>	14	1	14	< 0,001
<i>Citrobacter</i>	13	1	13	< 0,001
<i>Enterobacter</i>	20	2	10	< 0,001
<i>Candida</i>	37	6	6,2	< 0,001
<i>Enterokokkus</i>	99	18	5,5	< 0,001
<i>Staphylokokkus</i>	24	5	4,8	< 0,001
<i>Klebsiella</i>	34	9	3,8	< 0,001
<i>Streptokokkus</i>	27	8	3,4	< 0,001
<i>E. coli</i>	38	15	2,5	< 0,001

Tabelle 10 – Absolute Auftretenshäufigkeit verschiedener Keime in Bezug zur präoperativen Gallendrainage

4.3. Postoperative Komplikationen

Im Weiteren wurde der Zusammenhang von Gallenwegkontaminationen, aber auch von einzelnen Keimen, in Bezug zum Auftreten von postoperativen Komplikationen hin untersucht. Diese konnten wiederum in „allgemeine Komplikationen“ und „chirurgische Komplikationen“ unterteilt werden. Eine Übersicht über diese gibt Tabelle 11 wieder.

	Absolute Häufigkeit	Anteil an allen Operationen in %
Chirurgische Komplikationen		
delayed gastric emptying (DGE)	365	56,50
postoperative Blutung	211	32,66
Pankreasfistel	121	18,73
„biochemical leak“	87	13,47
Wundinfekt	67	10,37
intraabdomineller Abszess	26	4,02
Pankreatitis	20	3,10
Cholangitis	15	2,32
Platzbauch	13	2,01
Anastomoseninsuffizienz	12	1,86
Sonstiges	15	2,32
Allgemeine Komplikationen		
Schock	155	23,99
pulmonale Insuffizienz	68	10,53
Sepsis	54	8,36
Multiorganversagen	54	8,36
Pneumonie	51	7,89
renale Insuffizienz	33	5,11
Diabetes mellitus	28	4,33
Arrhythmie	23	3,56
Durchgangssyndrom	22	3,41
Harnwegsinfekt	17	2,63
gastrointestinale Blutung	14	2,17
Sonstiges	38	5,88

Tabelle 11 – Häufigkeiten postoperativer Komplikationen

4.3.1. Gallekontamination

Vergleicht man die 385 Patienten bei denen ein Keimwachstum im Gallenabstrich festgestellt wurde (Positivgruppe) mit denen ohne Keimwachstum im Gallenabstrich (Negativgruppe) und jeweils mindestens einer postoperativ auftretenden Komplikation untereinander, so zeigt sich eine statistisch signifikante Zunahme der relativen Häufigkeit für das Auftreten mindestens einer Komplikation um 8,2 Prozentpunkte in der Gruppe mit einem Keimwachstum gegenüber der ohne Keimwachstum ($p < 0,01$). Die absoluten Zahlen können hierbei Abbildung 4 entnommen werden. Unterteilt man die Komplikationen wieder in die zwei Gruppen der allgemeinen und der chirurgischen Komplikationen, so zeigt sich nur im Rahmen der chirurgischen Komplikationen analog zu oben eine statistisch signifikante Zunahme der relativen Häufigkeit von Komplikationen um 8,7 Prozentpunkte im Vergleich zwischen der Positivgruppe und der Negativgruppe ($p < 0,01$). Gerade auch im Vergleich zwischen der Gruppe mit und der ohne Gallenabstrich zeigt sich in letzterer eine um knapp 25 Prozentpunkte niedrigere relative Auftretenswahrscheinlichkeit für mindestens eine Komplikation ($p < 0,01$). Auch hier können die absoluten Zahlen Abbildung 4 entnommen werden.

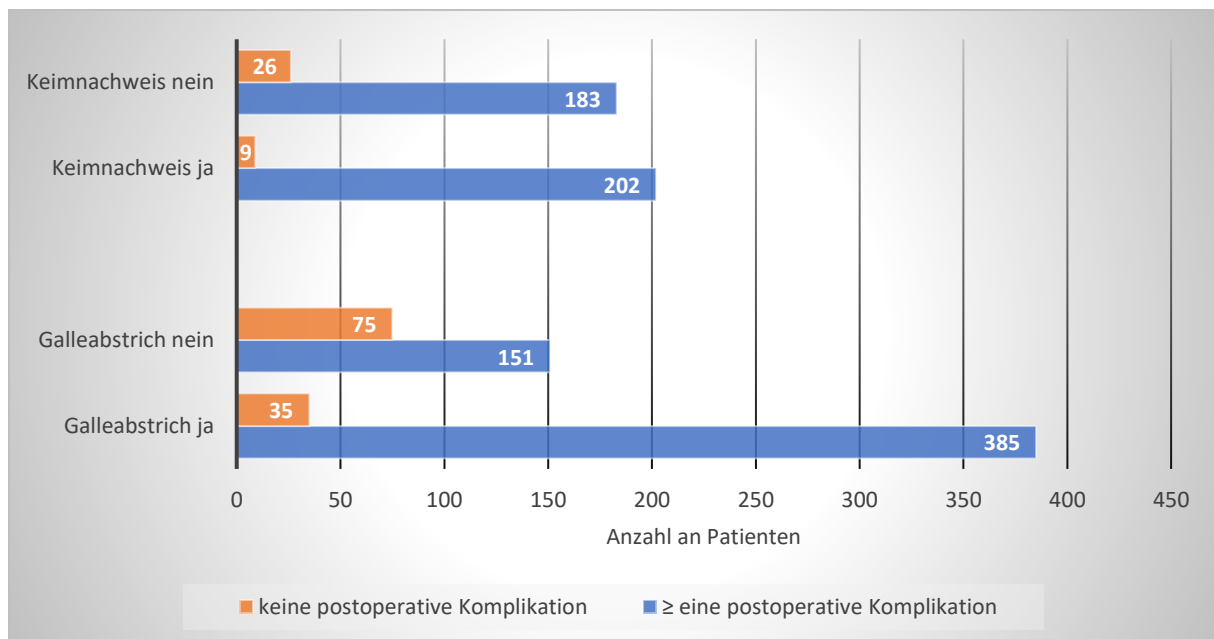


Abbildung 4 – Anzahl der Patienten mit bzw. ohne postoperative Komplikation in Abhängigkeit eines Keimnachweises in den Gallenwegen bzw. eines durchgeführten Gallenabstrichs

Betrachtet man den Schweregrad der einzelnen Komplikationen mithilfe der Clavien-Dindo-Klassifikation, so fällt auf, dass die relative Häufigkeit für das Auftreten einer schwerwiegenden Komplikation (Clavien-Dindo $\geq 3b$) in der Positivgruppe statistisch signifikant höher liegt als in der Negativgruppe (51,6 % vs. 48,4 %; $p < 0,01$). Stark auffallend ist hierbei ebenso, dass

innerhalb der Positivgruppe in 54,6 % der Fälle eine schwere und nur in 45,4 % der Fälle eine leichte Komplikation auftritt, im Gegensatz zu 33,5 % der Fälle (schwere Komplikation) bzw. 66,5 % der Fälle (leichte Komplikation) innerhalb der Negativgruppe ($p < 0,01$). Abbildung 5 zeigt hierzu die absoluten Zahlen auf. Untersucht wurden hierbei alle 385 Patienten mit Gallenabstrich und mindestens einer postoperativ aufgetretenen Komplikation.

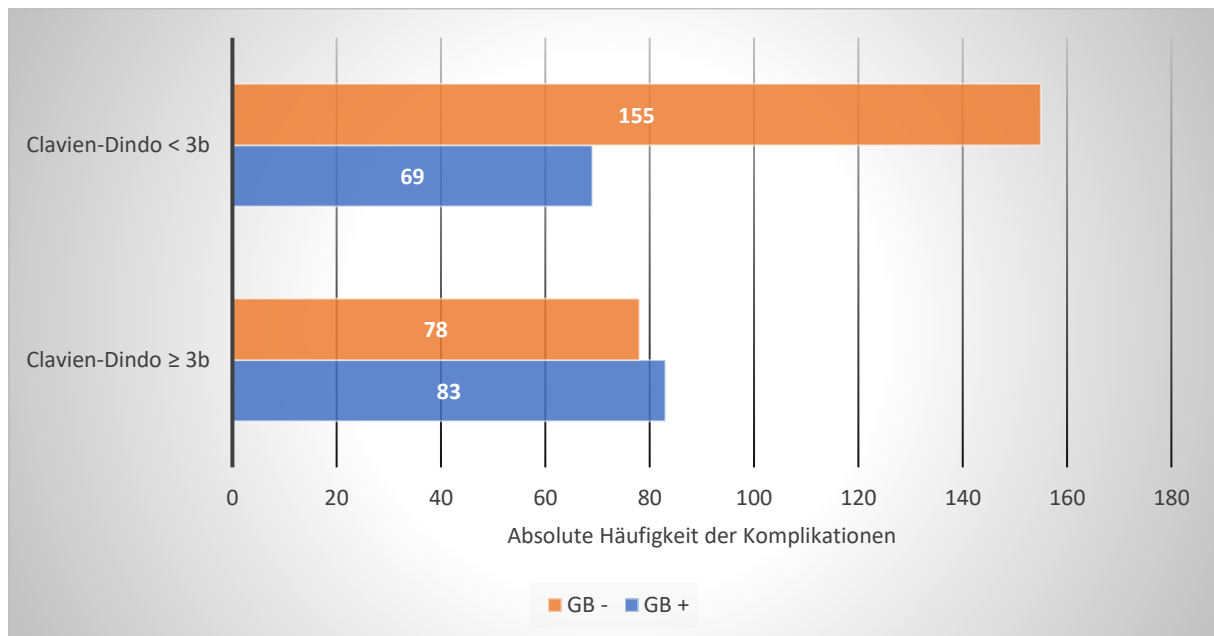


Abbildung 5 – Absolute Häufigkeiten schwerwiegender bzw. leichter Komplikationen jeweils in Abhängigkeit eines Keimnachweises in den Gallenwegen (GB+) bzw. eines fehlenden Nachweises (GB-)

Bezug nehmend auf die 420 Patienten mit Gallenwegsabstrich stellt sich bezüglich einer einzelnen bestimmten Komplikation in Abhängigkeit des Gallenbefundes keine statistisch relevante Zunahme der einzelnen Komplikationen in der Positivgruppe gegenüber der Negativgruppe heraus (p jeweils $> 0,05$); nur die verzögerte Magenentleerung als Komplikation unterscheidet sich hierzu mit einer relativen Häufigkeitszunahme von knapp sieben Prozentpunkten auf 74,9 % in der Positivgruppe in einer merklichen, wenn auch statistisch nicht signifikanten ($p = 0,09$), Art und Weise. Dafür konnte, ebenso in der Positivgruppe, eine Abnahme der relativen Häufigkeit an Multiorganversagen und Pneumonien um 5,8 bzw. 5,3 Prozentpunkte auf 6,2 % bzw. 5,2 % im Vergleich zur Negativgruppe gezeigt werden (p jeweils $= 0,04$). Die absoluten Zahlen können hierbei der Abbildung 6 entnommen werden.

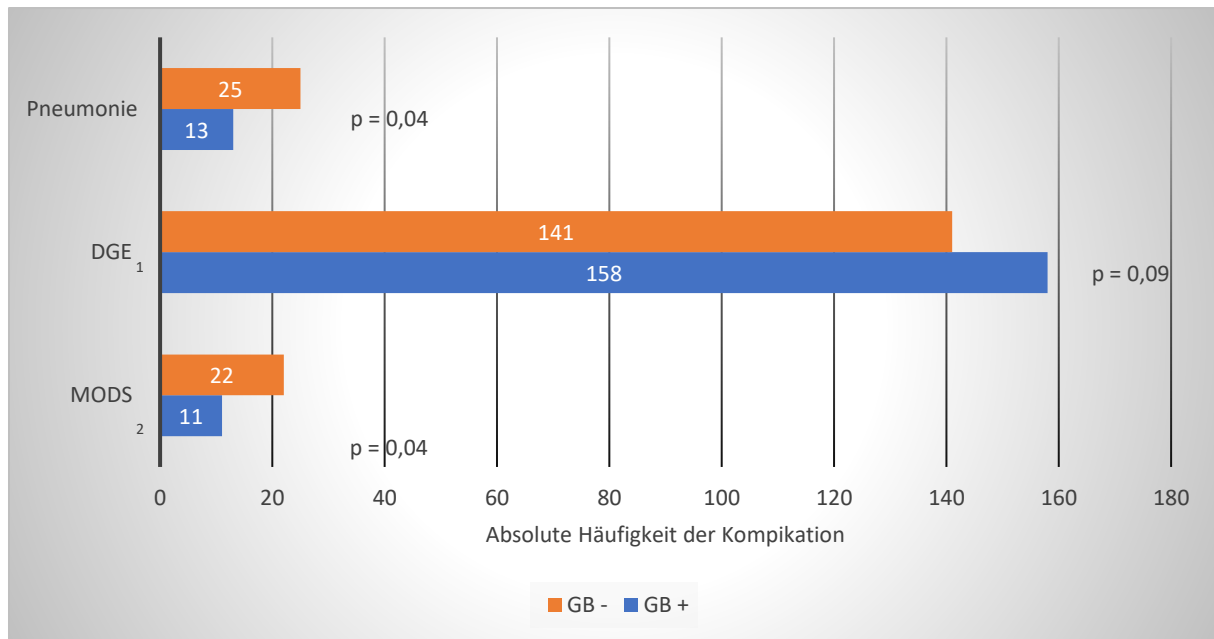


Abbildung 6 – Häufigkeiten verschiedener Komplikationen jeweils in Abhängigkeit eines Keimnachweises in den Gallenwegen (GB+) bzw. eines fehlenden Nachweises (GB -)

¹ delayed gastric emptying, ² multi organ dysfunction syndrome

Da die Pankreasfistel eine häufige, wie auch wichtige Komplikation in der Pankreaschirurgie darstellt, wurde diese noch näher untersucht. Hierbei konnte festgestellt werden, dass sowohl ein Nachweis eines Keimwachstums im Gallenabstrich als auch ein fehlender Nachweis jeweils in knapp einem Fünftel der Fälle mit einer Pankreasfistel assoziiert werden konnte (18,5 % vs. 19,1 %). Betrachtet man die Untergruppen milde (Fistel-Grad B) vs. schwerwiegende (Fistel-Grad C) Pankreasfistel, so ist auch hierbei kein wesentlicher Unterschied erkennbar (34,2 % schwerwiegende Fisteln in der Positivgruppe vs. 32,5 % schwerwiegende Fisteln in der Negativgruppe) (Abbildung 7).

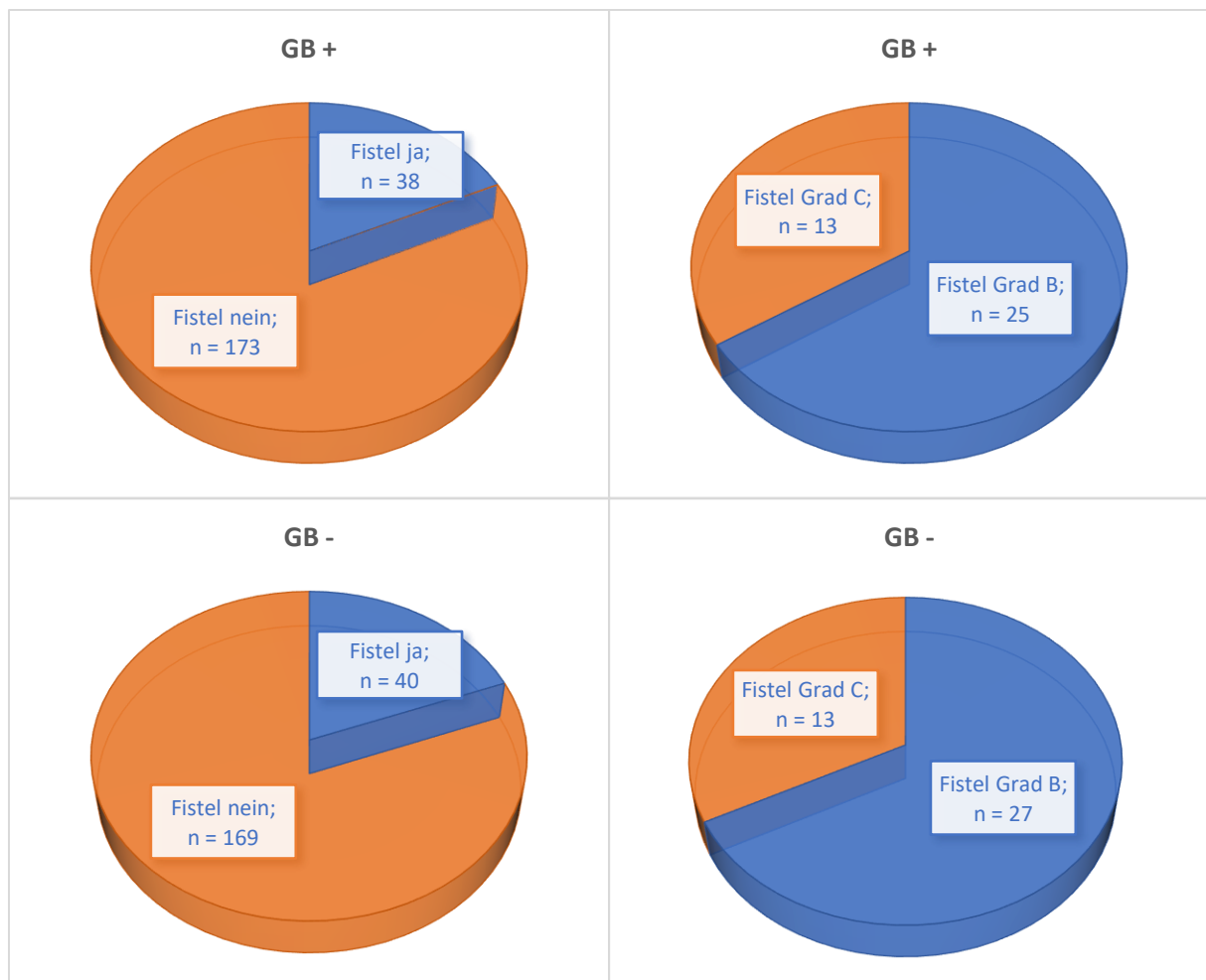


Abbildung 7 – Absolute Auftretenshäufigkeit n von Pankreasfisteln in Abhängigkeit eines Keimnachweises in den Gallenwegen (GB+) bzw. eines fehlenden Nachweises (GB -)

4.3.2. Keime und Komplikationen

Analog zur Gallenwegkontamination wurde untersucht, ob das Auftreten eines bestimmten Keimes im Vergleich zu anderen Keimen öfter mit schwerwiegenderen Komplikationen ($\text{Clavien-Dindo} \geq 3b$) in Zusammenhang steht. Hierbei konnte, wie in Tabelle 12 zu sehen ist, kein statistisch signifikanter Unterschied erhoben werden. Ebenso zeigte sich keine Kombination aus zwei Keimen statistisch signifikant einhergehend mit einer erhöhten Schwere an Komplikationen ($\text{Clavien-Dindo-Grad} \geq 3b$).

Keim	Anzahl n mit Clavien-Dindo		Anteil an allen ¹ mit Clavien-Dindo		p-Wert
	< 3b	≥ 3b	< 3b	≥ 3b	
Enterokokkus	63	51	75,9 %	63,8 %	0,23
Streptokokkus	18	13	21,7 %	16,3 %	0,92
Staphylokokkus	14	14	16,9 %	17,5 %	0,30
E. coli	30	21	36,1 %	26,3 %	0,99
Candida	19	19	22,9 %	23,8 %	0,22
Klebsiella	23	19	27,7 %	23,8 %	0,54
Proteus	9	5	10,8 %	6,3 %	0,67
Enterobacter	14	7	16,9 %	8,8 %	0,45
Citrobacter	11	3	13,3 %	3,8 %	0,12

Tabelle 12 – Auftretenshäufigkeit n eines Keimes in Bezug zur Schwere der Komplikation

¹Bezugskollektiv: Alle 202 Patienten mit einem Keimnachweis in den Gallenwegen und mindestens einer postoperativen Komplikation

Im Weiteren wurde untersucht, ob es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten bestimmter Keime beziehungsweise Keimkombinationen und bestimmten Komplikationen gibt. Betrachtet man die Pankreasfisteln, so fällt auf, dass diese bei knapp einem Fünftel (18,7 %) aller Operationen als postoperative Komplikation auftreten. Wenn auch statistisch nicht signifikant, zeigten sich dennoch bei einigen Keimen überdurchschnittlich viele Pankreasfisteln: So ist bei 27,3 % aller Enterobacter- ($p = 0,23$), bei 26,7 % aller Proteus- ($p = 0,37$) und bei 25,7 % aller Streptokokken-Nachweise ($p = 0,19$) im Verlauf auch eine Pankreasfistel aufgetreten. Sofern Staphylokokken oder Candida nachgewiesen werden konnten, wurden nur noch zu knapp 14 % Fisteln gefunden ($p = 0,52$ bei Staphylokokken bzw. $p = 0,44$ bei Candida) (Abbildung 8 und Tabelle 13). Auch bezüglich des Auftretens höhergradiger Pankreasfisteln (Grad C) konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zu einem bestimmten Keim gefunden werden.

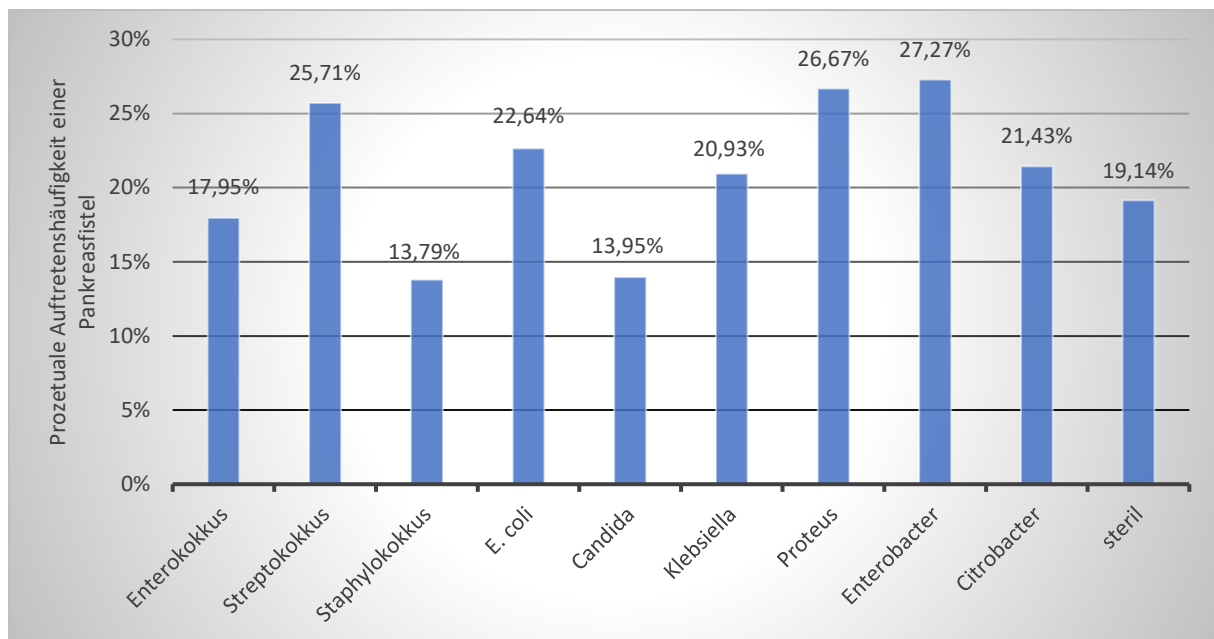


Abbildung 8 – Prozentuale Auftretenshäufigkeit einer Pankreasfistel in Abhängigkeit eines bestimmten mikrobiologischen Befunds im Gallenabstrich

Keim	Fistel		p-Wert	Keim	Fistel		p-Wert
	ja	nein			ja	nein	
Enterobacter	6	16	0,23	Candida	6	37	0,44
anderer Keim	32	157		anderer Keim	32	136	
Proteus	4	11	0,37	Staphylokokken	4	25	0,52
anderer Keim	34	162		anderer Keim	34	148	
Streptokokken	9	26	0,19				
anderer Keim	29	147					

Tabelle 13 – Auftretenshäufigkeit eines Keimes im Gallenabstrich in Abhängigkeit des Auftretens von Pankreasfisteln

Vergleicht man die zwei verschiedenen Gruppen bezüglich der OP-Indikation (maligne vs. benigne), dann stellt sich heraus, dass in der malignen Gruppe nur minimal mehr Pankreasfisteln auftraten als in der benignen Gruppe (19,7% vs. 15,9 %). Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zu einem bestimmten Keim als mögliche Ursache hergestellt werden. Jedoch zeigt sich bei einer Mischinfektion mit Enterokokken und Klebsiellen in der benignen Gruppe, dass die Chance auf eine Pankreasfistel erhöht ist (OR = 9,5; p = 0,04). In

der malignen Gruppe scheinen ebenfalls zwei Keimpaare, sowohl Streptokokkus und Staphylokokkus als auch Klebsiella und Enterobacter, die Chance auf eine Pankreasfistel zu erhöhen. Wie in Tabelle 14 dargestellt ist dieser Zusammenhang jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,08$ bzw. $p = 0,09$).

Benigne OP-Indikation			Maligne OP-Indikation		
Keime	Fistel		Keime	Fistel	
	ja	nein		ja	nein
Enterokokken + Klebsiellen	3	2	0,04	Streptokokken + Staphylokokken	3 3 0,08
			Klebsiellen + Enterobacter	2 1 0,09	

Tabelle 14 – Auftretenshäufigkeit einer bestimmten Keimkombination im Gallenabstrich in Abhängigkeit des Auftretens von Pankreasfisteln bei verschiedenen Operationsindikationen

Weiterhin zeigen sich Unterschiede bezüglich der Auftretenshäufigkeit der Keime bei Pankreasfisteln zwischen den zwei Gruppen. So sind in der benignen Gruppe Enterokokken, Proteus und Klebsiellen eher mit Pankreasfisteln assoziiert als in der malignen Gruppe. In der malignen Gruppe hingegen konnte im Gegensatz zur benignen Gruppe Citrobacter nicht in Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz an Pankreasfisteln gebracht werden. Zudem fanden sich in der benignen Gruppe keine Staphylokokken oder Candida als möglicher Verursacher. Darüber hinaus tritt die maligne Gruppe häufiger mit einem sterilen Befund in Erscheinung als die benigne Gruppe (Abbildung 9).

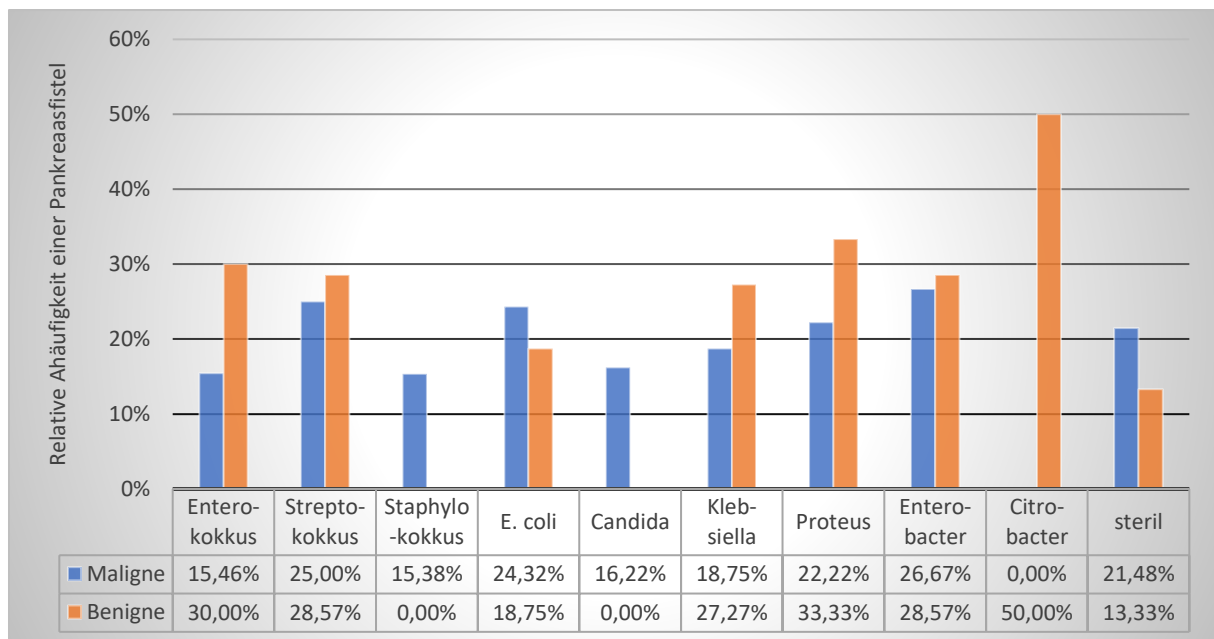


Abbildung 9 – Prozentuale Auftretenshäufigkeit einer Pankreasfistel in Abhängigkeit eines bestimmten mikrobiologischen Befunds in den Gallenwegen und der Operationsindikation

Betrachtet man die häufigste Komplikation, die verzögerte Magenentleerung, ist es als auffällig zu konstatieren, dass es bei Nachweis von Klebsiellen in den Gallenwegen auch weniger häufig zu einer verzögerten Magenentleerung kam als bei fehlendem Nachweis (60 % der Fälle vs. 79 % der Fälle; $p < 0,02$). Sofern es allerdings doch zu einer verzögerten Magenentleerung kam, so konnte bei Nachweis von Klebsiellen eine höhere Rate an höhergradigen Magenentleerungsstörungen (Grad B oder C) beobachtet werden ($OR = 3,5$; $p < 0,01$) (Tabelle 15).

Keim	DGE		p-Wert
	ja	nein	
Klebsiella	26	17	< 0,02
anderer Keim	132	36	
	Grad A	Grad B/C	
Klebsiella	11	15	< 0,01
anderer Keim	95	37	

Tabelle 15 – Auftretenshäufigkeit von Klebsiella in Abhängigkeit des Auftretens einer postoperativen Magenentleerungsstörung bzw. in Abhängigkeit des Grades einer postoperativen Magenentleerungsstörung

Dahingegen waren Klebsiellen mit einer erhöhten Rate an postoperativen Pneumonien assoziiert ($p < 0,04$). Diese stieg von 4 % der Fälle auf 12 % der Fälle an, sofern Klebsiellen nachweisbar waren (Tabelle 16).

<i>Keim</i>	<i>Pneumonie</i>		<i>p-Wert</i>
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	
Klebsiella	5	38	< 0,04
anderer Keim	6	162	

Tabelle 16 – Auftretenshäufigkeit von Klebsiellen in Abhängigkeit des Auftretens einer Pneumonie

In der malignen Gruppe zeigte sich hingegen ein vermindertes Auftreten von Magenentleerungsstörungen bei Nachweis von Proteus statt, wie oben, von Klebsiellen ($OR = 0,2$; $p = 0,03$). Dafür waren auch hier Klebsiellen wieder mit einer höhergradigen Magenentleerungsstörung assoziiert ($OR = 3,3$; $p = 0,01$). Auffällig ist zudem, dass eine hochgradige Magenentleerungsstörung (Grad C) nur in Verbindung mit einem Nachweis von Candida auftrat ($p = 0,01$).

In der benignen Gruppe wiederum konnte festgestellt werden, dass die Inzidenz von hochgradigen (Grad C) Magenentleerungsstörungen beim Nachweis von Enterobacter erhöht war ($p = 0,01$).

Mit postoperativen Blutungen konnten sowohl Enterokokken als auch Citrobacter assoziiert werden, wobei bei Auftreten von Enterokokken eine erhöhte Rate ($OR = 2,5$; $p < 0,01$) und bei Auftreten von Citrobacter eine niedrigere Rate ($OR = 0,13$; $p < 0,04$) an postoperativen Blutungen zu verzeichnen war (Tabelle 17).

<i>Keim</i>	<i>postoperative Blutung</i>		<i>p-Wert</i>
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	
<i>Enterokokkus</i>	51	66	< 0,01
<i>anderer Keim</i>	22	72	
<i>Citrobacter</i>	1	13	< 0,04
<i>anderer Keim</i>	72	125	

Tabelle 17 – Auftretenshäufigkeit eines Keimes in Abhängigkeit des Auftretens einer postoperativen Blutung

Bei Betrachtung der zwei Untergruppen bezüglich der Inzidenz postoperativer Blutungen war ein statistisch signifikanter Zusammenhang nur in der malignen Gruppe mit der Auftretenshäufigkeit von Enterokokken feststellbar ($OR = 2,26$; $p = 0,02$).

Bei näherer Betrachtung dieser Untergruppe fällt auf, dass die Inzidenz eines Wundinfektes bei Nachweis von *Proteus* stark stieg (OR = 5,32; $p = 0,03$) (Tabelle 18).

<i>Keim</i>	<i>Wundinfekt</i>		<i>p-Wert</i>
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	
<i>Proteus</i>	4	5	0,03
<i>anderer Keim</i>	20	133	

Tabelle 18 – Auftretenshäufigkeit von Proteus in Abhängigkeit des Auftretens von Wundinfekten innerhalb der malignen Gruppe

In der benignen Gruppe scheinen dahingegen Staphylokokken einen Risikofaktor für postoperative Wundinfekte darzustellen (OR = 44; $p = 0,01$) (Tabelle 19).

<i>Keim</i>	<i>Wundinfekt</i>		<i>p-Wert</i>
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	
<i>Staphylokokkus</i>	2	1	0,01
<i>anderer Keim</i>	2	44	

Tabelle 19 – Auftretenshäufigkeit von Staphylokokken in Abhängigkeit des Auftretens von Wundinfekten innerhalb der benignen Gruppe

Betrachtet man nicht einzelne, sondern Kombinationen von verschiedenen Keimen, so kann man bei einigen Keimpaaren einen statistisch signifikanten Zusammenhang zu postoperativen Komplikationen erkennen. Die Kombination aus Enterokokken und Klebsiellen war hierbei am häufigsten vertreten. Das Auftreten dieser war mit einer erhöhten Rate an pulmonaler und renaler Insuffizienz sowie höhergradigen Magenentleerungsstörungen (Grad B oder C) assoziiert. Dafür hingegen traten Magenentleerungsstörungen insgesamt weniger häufig auf. Ebenso ging der Nachweis von *Proteus* zusammen mit dem von *Klebsiella* oder *Enterobacter* in dieser Untersuchung mit einer verringerten Magenentleerungsstörung einher, wobei höhergradige Magenentleerungsstörungen wiederum mit dem vermehrten Nachweis von Klebsiellen zusammen mit *E. coli* oder *Citrobacter* assoziiert werden konnte. Mit einer erhöhten Rate an Cholangitiden ging ein vermehrter Nachweis von Kombinationen aus Enterokokken und *Citrobacter* sowie von Klebsiellen und Staphylokokken einher. Wundinfekte hingegen ließen sich mit dem Nachweis von *E. coli* zusammen mit dem von Enterokokken oder *Proteus* im Sinne einer Förderung der Wundinfekte in Zusammenhang bringen. Postoperative Blutungen wiederum waren mit dem vermehrten Auftreten von *Candida* zusammen mit

Enterokokken oder Staphylokokken assoziiert. Eine Übersicht hierzu geben Tabelle 20, Tabelle 21 sowie Tabelle 22.

Keimkombination	Komplikation aufgetreten	Komplikation nicht aufgetreten	Odds ratio; p-Wert
	<i>Cholangitis</i>		
Enterokokken + Citrobacter anderes Keimpaar	2 5	6 198	OR = 13,2 p = 0,03
Klebsiellen + Staphylokokken anderes Keimpaar	1 6	0 204	p = 0,03
	<i>Wundinfekt</i>		
E. coli + Enterokokken anderes Keimpaar	8 20	24 159	OR = 2,7 p < 0,05
E. coli + Proteus anderes Keimpaar	4 24	2 181	OR = 15,1 p < 0,01
	<i>postoperative Blutung</i>		
Candida + Enterokokken anderes Keimpaar	13 60	11 127	OR = 2,5 p = 0,03
Candida + Staphylokokken anderes Keimpaar	5 68	1 137	OR = 10,1 p = 0,02
	<i>pulmonale Insuffizienz</i>		
Enterokokken + Klebsiellen anderes Keimpaar	6 11	21 173	OR = 4,5 p = 0,01
	<i>renale Insuffizienz</i>		
Enterokokken + Klebsiellen anderes Keimpaar	4 7	23 177	OR = 4,4 p = 0,04

Tabelle 20 – Auftretenshäufigkeit bestimmter Keimpaare in Abhängigkeit des Auftretens bestimmter postoperativer Komplikationen

<i>Keimkombination</i>	<i>verzögerte Magenentleerung</i>		<i>Odds ratio; p-Wert</i>
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	
Enterokokken + Klebsiellen	16	11	OR = 0,43
anderes Keimpaar	142	42	p < 0,05
Proteus + Klebsiellen	1	3	OR = 0,11
anderes Keimpaar	157	50	p < 0,05
Proteus + Enterobacter	1	3	OR = 0,11
anderes Keimpaar	157	50	p < 0,05

Tabelle 21 – Auftretenshäufigkeit bestimmter Keimpaare in Abhängigkeit des Auftretens von Magenentleerungsstörungen

<i>Keimkombination</i>	<i>verzögerte Magenentleerung</i>		<i>Odds ratio; p-Wert</i>
	<i>Grad B oder C</i>	<i>Grad A</i>	
Klebsiellen + Enterokokken	9	7	OR = 3,0
anderes Keimpaar	43	99	p = 0,04
Klebsiellen + E. coli	7	3	OR = 5,3
anderes Keimpaar	45	103	p = 0,02
Klebsiellen + Citrobacter	3	0	p = 0,04
anderes Keimpaar	49	106	

Tabelle 22 – Auftretenshäufigkeit bestimmter Keimpaare bei Auftreten einer Magenentleerungsstörung in Abhängigkeit der Schwere dieser

Darüber hinaus ist bei erneuter Betrachtung der einzelnen Untergruppen in der benignen Gruppe zu erkennen, dass die Kombination aus Enterokokken mit Klebsiellen sowohl mit dem Auftreten vermehrter pulmonaler Insuffizienz als auch mit dem vermehrten Auftreten von

Pankreasfisteln assoziiert ist. Abweichend zu oben konnten bei der Cholangitis häufig Enterokokken zusammen mit Citrobacter sowie beim Wundinfekt Enterokokken zusammen mit Staphylokokken nachgewiesen werden (Tabelle 23).

Keimkombination	Komplikation aufgetreten	Komplikation nicht aufgetreten	Odds ratio; p-Wert
	<i>Cholangitis</i>		
Enterokokken + Citrobacter	2	3	OR = 14
anderes Keimpaar	2	42	p < 0,05
	<i>Wundinfekt</i>		
Enterokokken + Staphylokokken	2	0	p = 0,01
anderes Keimpaar	2	45	
	<i>Pankreasfistel</i>		
Enterokokken + Klebsiellen	3	2	OR = 9,5
anderes Keimpaar	6	38	p = 0,04
	<i>pulmonale Insuffizienz</i>		
Enterokokken + Klebsiellen	2	3	OR = 28,7
anderes Keimpaar	1	43	p = 0,02

Tabelle 23 – Auftretenshäufigkeit bestimmter Keimpaare in Abhängigkeit des Auftretens bestimmter postoperativer Komplikationen bei alleiniger Betrachtung der benignen Gruppe

In der malignen Gruppe zeigte sich ein vermindertes Auftreten von Magenentleerungsstörungen bei Nachweis einer Zweierkombination aus Enterokokken, Klebsiellen und Proteus sowie bei Nachweis von Proteus zusammen mit Enterobacter. Dafür hingegen scheinen Proteus zusammen mit Enterokokken oder E. coli zu vermehrten Wundinfekten sowie die Kombination aus Proteus und Streptokokken zu mehr Pneumonien zu führen, da der Nachweis der genannten Keime statistisch signifikant mit dem Auftreten der genannten Komplikationen zusammenhängt. Des Weiteren zeigt sich ein vermehrtes Auftreten postoperativer Blutungen bei Nachweis von Staphylokokken zusammen mit Candida. Eine Übersicht hierzu gibt Tabelle 24.

Keimkombination	Komplikation aufgetreten	Komplikation nicht aufgetreten	Odds ratio; p-Wert
	<i>Magenentleerungsstörungen</i>		
Enterokokken + Klebsiellen anderes Keimpaar	13 113	9 27	OR = 0,3 p < 0,05
Proteus + Enterokokken anderes Keimpaar	2 124	4 32	OR = 0,1 p = 0,02
Proteus + Klebsiellen anderes Keimpaar	0 126	2 34	p < 0,05
Proteus + Enterobacter anderes Keimpaar	0 126	2 34	p < 0,05
	<i>Wundinfekt</i>		
Proteus + Enterokokken anderes Keimpaar	3 21	3 135	OR = 6,4 p = 0,04
Proteus + E. coli anderes Keimpaar	4 20	1 137	OR = 27,4 p < 0,01
	<i>postoperative Blutung</i>		
Staphylokokken + Candida anderes Keimpaar	5 58	1 98	OR = 8,4 p = 0,03
	<i>Pneumonie</i>		
Proteus + Streptokokken anderes Keimpaar	1 6	0 155	p = 0,04

Tabelle 24 – Auftretenshäufigkeit bestimmter Keimpaare in Abhängigkeit des Auftretens bestimmter postoperative Komplikationen bei alleiniger Betrachtung der malignen Gruppe

Dass bestimmte Komplikationen wiederum häufig mit weiteren Komplikationen assoziiert und daher sehr relevant für die Pankreaschirurgie sind, zeigen folgende Ergebnisse:

Pankreasfisteln können mit infektiösen Komplikationen vergesellschaftet sein. Abbildung 10 zeigt, dass die relativen Häufigkeiten von Wundinfekten (um 11,46 Prozentpunkte), Pankreatitiden (um 12,35 Prozentpunkte), Pneumonien (um 6,43 Prozentpunkte), ARDS (um 4,35 Prozentpunkte), Sepsis (um 21,02 Prozentpunkte) und intraabdominellen Abszessen (um 7,17 Prozentpunkte) in Zusammenhang mit dem gleichzeitigen Auftreten von Pankreasfisteln deutlich ansteigen (p jeweils $< 0,05$).

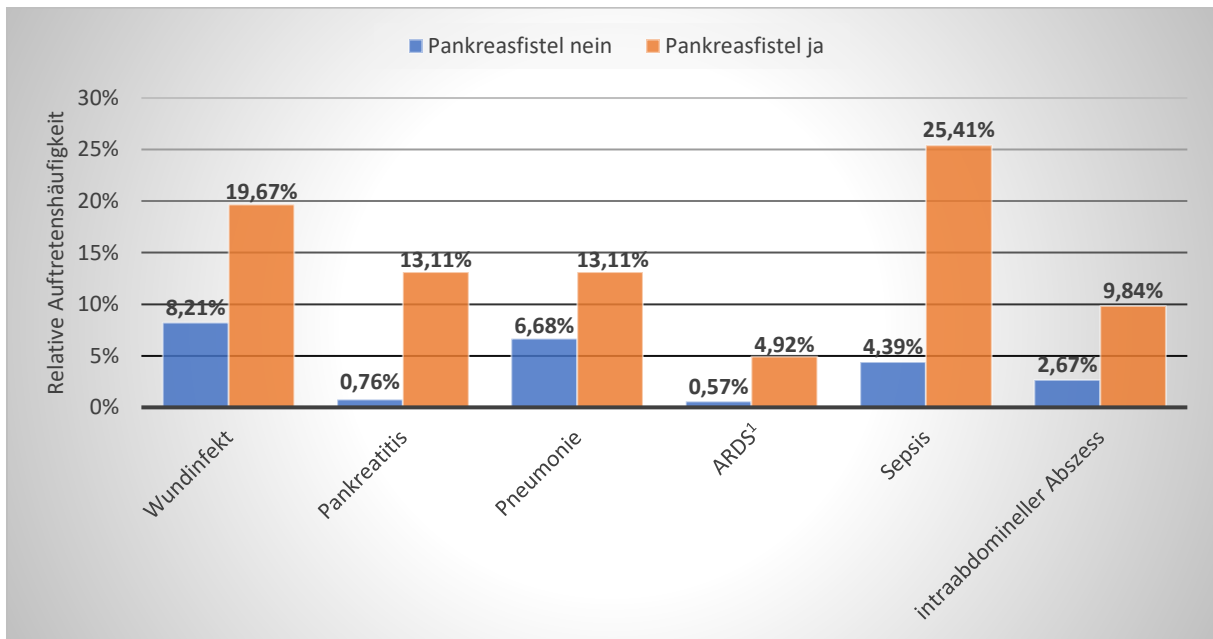


Abbildung 10 – Häufigkeit in Prozent für das Auftreten einer Komplikation in Abhängigkeit einer möglichen gleichzeitig auftretenden Pankreasfistel

¹ acute respiratory distress syndrome

Dabei wird bei Auftreten von Pankreasfisteln Grad C die Komplikationshäufigkeit, im Gegensatz zu Pankreasfisteln Grad B, größer (p jeweils $< 0,05$). Eine statistisch signifikante Steigerung von intraabdominellen Abszessen konnte hierbei allerdings nicht beobachtet werden (Abbildung 11).

Einen bestimmten Keim bzw. ein bestimmtes Keimpaar, welches mit höhergradigen Pankreasfisteln in Zusammenhang steht, konnte wiederum nicht ausgemacht werden (p jeweils $> 0,3$). Dagegen ist zwischen dem Auftreten von Pankreasfisteln und Magenentleerungsstörungen ein statistisch signifikanter Zusammenhang festzustellen. So zeigen Patienten mit Pankreasfisteln auch statistisch signifikant häufiger Magenentleerungsstörungen ($OR = 1,5$; $p = 0,04$), wobei ebenso höhergradige Pankreasfisteln (Grad C) mit höhergradigen Magenentleerungsstörungen (Grad C) in einem statistisch signifikantem Zusammenhang stehen ($OR = 6,4$, $p \leq 0,01$) (Tabelle 25).

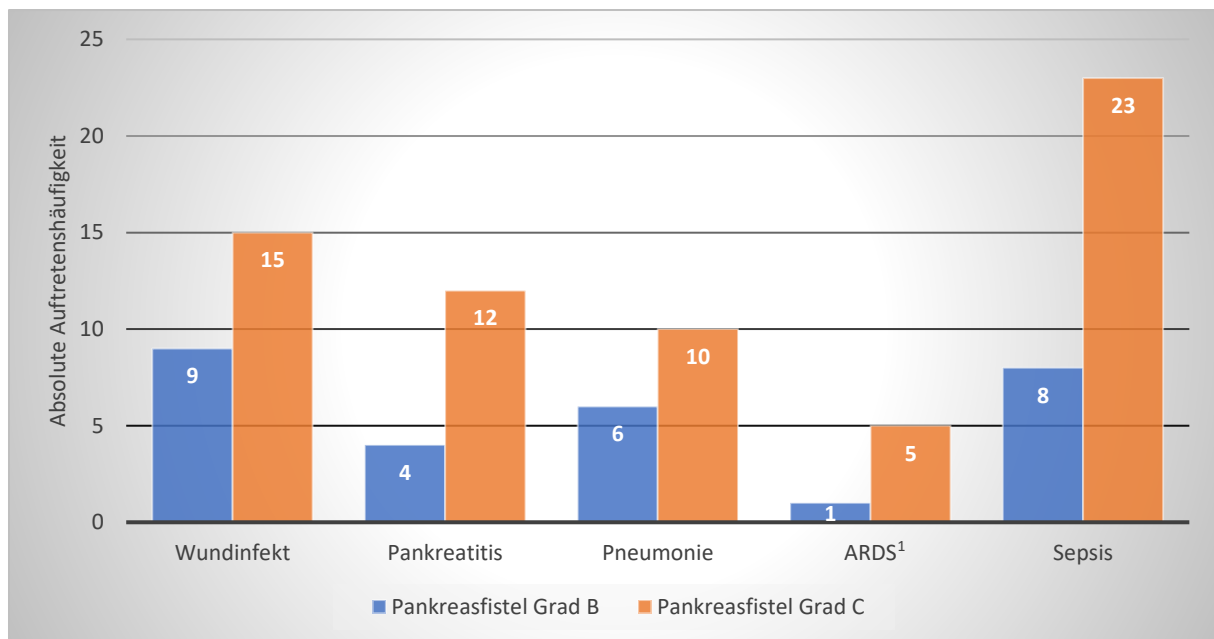


Abbildung 11 – Absolute Auftretenshäufigkeit einer Komplikation bei gleichzeitigem Auftreten einer Pankreasfistel in Abhängigkeit des Fistel-Grades (p jeweils $< 0,05$)

¹ acute respiratory distress syndrome

	Pankreasfistel		<i>p</i> -Wert
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	
<i>DGE ja</i>	79	286	0,04
<i>DGE nein</i>	43	238	
	<i>Grad C</i>	<i>Grad B</i>	
<i>DGE Grad C</i>	8	4	$\leq 0,01$
<i>DGE Grad A oder B</i>	16	51	

Tabelle 25 – Häufigkeit des Auftretens einer Magenentleerungsstörung in Abhängigkeit vom gleichzeitigen Auftreten einer Pankreasfistel und deren Unterteilungen in verschiedenen schwere Grade

Weiterhin gibt es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Pankreasfisteln und postoperativen Blutungen. Aus Tabelle 26 ist zu entnehmen, dass die Chance bei Vorliegen einer Pankreasfistel für das Auftreten einer postoperativen Blutung auf mehr als das Dreifache erhöht ist ($OR = 3,4$, $p < 0,001$).

	<i>postoperative Blutung</i>		<i>p-Wert</i>
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	
<i>Pankreasfistel ja</i>	68	54	p < 0,001
<i>Pankreasfistel nein</i>	143	381	

Tabelle 26 – Auftretenshäufigkeit einer Pankreasfistel in Abhängigkeit vom gleichzeitigen Auftreten postoperativer Blutungen

Postoperative Blutungen sind wiederum mit anderen Komplikationen assoziiert. So treten bei postoperativen Blutungen auch häufiger Gallefisteln (OR = 10,5; p < 0,05), Anastomoseninsuffizienzen (OR = 10,8; p < 0,05) und intraabdominelle Abszesse (OR = 2,5; p < 0,05) auf (Tabelle 27).

	Komplikation aufgetreten	Komplikation nicht aufgetreten	p-Wert
	<i>Gallefistel</i>		
<i>Blutung ja</i>	5	206	p = 0,02
<i>Blutung nein</i>	1	434	
	<i>Anastomoseninsuffizienz</i>		
<i>Blutung ja</i>	10	201	p < 0,001
<i>Blutung nein</i>	2	433	
	<i>intraabdomineller Abszess</i>		
<i>Blutung ja</i>	14	197	p = 0,03
<i>Blutung nein</i>	12	423	

Tabelle 27 – Auftretenshäufigkeit postoperativer Blutungen in Bezug zum gleichzeitigem Auftreten anderer Komplikationen

Ebenso steht die verzögerte Magenentleerung nicht nur mit Pankreasfisteln, sondern auch noch mit weiteren Komplikationen in Zusammenhang. So ist das häufige Auftreten der verzögerten Magenentleerung auch mit einem häufigen Auftreten von Gallefisteln (p = 0,04), Wundinfekten (p = 0,03; OR = 1,8), Sepsis (p = 0,03; OR = 2,6) und Pankreatitiden (p = 0,03; OR = 3,2) in Verbindung zu bringen (Tabelle 28).

	Komplikation aufgetreten	Komplikation nicht aufgetreten	p-Wert; OR
	<i>Gallefistel</i>		
<i>DGE ja</i>	6	359	p = 0,04
<i>DGE nein</i>	0	281	
	<i>Wundinfekt</i>		
<i>DGE ja</i>	46	319	p = 0,03
<i>DGE nein</i>	21	260	OR = 1,8
	<i>Sepsis</i>		
<i>DGE ja</i>	41	324	p = 0,003
<i>DGE nein</i>	13	268	OR = 2,6
	<i>Pankreatitis</i>		
<i>DGE ja</i>	16	349	p = 0,03
<i>DGE nein</i>	4	277	OR = 3,2

Tabelle 28 – Auftretenshäufigkeit der verzögerten Magenentleerung (DGE) in Bezug zum gleichzeitigen Auftreten anderer Komplikationen

Auffallend ist zudem, dass die verzögerte Magenentleerung in knapp 54 % der Fälle mit anderen abdominellen Komplikationen einhergeht ($p < 0,001$; OR = 1,8) (Tabelle 29), wobei unter anderen abdominellen Komplikationen postoperative Blutungen, Wundinfekte, Pankreas- und Gallefisteln, Pankreatitiden, Cholangitiden, Platzbauch, Anastomoseninsuffizienzen, Ileus, Leber-, Pankreasabszesse und sonstige abdominelle Abszesse, V. portae Thrombosen sowie gastrointestinale Blutungen zu verstehen sind.

	<i>andere abdominelle Komplikationen</i>		<i>p-Wert; OR</i>
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	
<i>DGE ja</i>	197	168	p < 0,001
<i>DGE nein</i>	110	172	

Tabelle 29 – Auftretenshäufigkeit abdomineller Komplikationen in Abhängigkeit des Auftretens einer verzögerten Magenentleerung (DGE)

Tabelle 30 zeigt abschließend eine Zusammenfassung über die oben genannten statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen einzelnen Komplikationen und Keimen bzw. Keimpaaren in Abhängigkeit der Untergruppen, aber auch innerhalb des Gesamtkollektivs.

Komplikation	Maligne Gruppe	Benigne Gruppe	Gesamtkollektiv
DGE sinkt	Proteus		Klebsiellen
DGE Grad B/C	Klebsiellen		Klebsiellen
DGE Grad C	Candida	Enterobacter	
postoperative Blutung	Enterokokken		Enterokokken, Citrobacter (senkt die Komplikation)
Wundinfekt	Proteus	Staphylokokken	
Pneumonie			Klebsiellen
DGE sinkt	Enterokok. + Kleb., Prot. + Enterokok., Prot. + Kleb., Prot. + Enterobac.		Enterokok. + Kleb., Prot. + Kleb., Prot. + Enterobac.
postoperative Blutung	Staphylok. + Cand.		Cand. + Staphylok., Cand. + Enterokok.
Wundinfekt	Prot. + Enterokok., Prot. + E. coli	Enterokok. + Staphylok.	E. coli + Enterokok., E. coli + Prot.
Pneumonie	Prot. + Strept.		
Pankreasfistel		Enterokok. + Kleb.	
pulmonale Insuffizienz		Enterokok. + Kleb.	Enterokok. + Kleb.
renale Insuffizienz			Enterokok. + Kleb.
Cholangitis		Enterokok. + Citrobac.	Enterokok. + Citrobac., Kleb. + Staphylok.

Tabelle 30 – Zusammenfassung der statistisch signifikanten Zusammenhänge von Keimen/Keimpaaren zu Komplikationen in Abhängigkeit der Operationsindikation (p jeweils < 0,05)

4.3.3. Revisionsoperationen

Bei 116 Patienten mussten im Verlauf zusätzlich eine oder mehrere Revisionsoperationen durchgeführt werden. Die häufigsten Indikationen hierfür beliefen sich auf eine Nahtinsuffizienz, Blutung, Peritonitis, Sepsis oder einen Abszess, wobei teilweise auch mehrere Indikationen gleichzeitig für eine Revisionsoperation gestellt wurden (Tabelle 31).

Indikation der Revisionsoperation	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit
Nahtinsuffizienz	49	26,2 %
Blutung	46	24,6 %
Peritonitis	38	20,3 %
Sepsis	15	8,0 %
Abszess	14	7,5 %
Fistel	12	6,4 %
Platzbauch	7	3,7 %
Wundinfekt	5	2,7 %
pulmonale Insuffizienz	4	2,1 %
intraabdominelles Kompartiment	4	2,1 %
Multiorganversagen	4	2,1 %
renale Insuffizienz	3	1,6 %
Schock	3	1,6 %
Ileus	2	1,1 %
Cholestase	1	0,5 %
Rest	25	13,4 %

Tabelle 31 – Absolute und relative Häufigkeiten verschiedener Indikationen zur Revisionsoperation

Insgesamt wurden 187 Eingriffe durchgeführt. Bei 75 (40,1 %) dieser Eingriffe wurde ein Keimabstrich im Revisionsoperationsgebiet vorgenommen, wobei sich in 15 Fällen kein Keimwachstum zeigte. Tabelle 32 stellt den Vergleich der Ergebnisse eines erneuten Abstrichs während der Revisionsoperation zum Gallenabstrich während der primären Operation dar. Hierbei fällt auf, dass die jeweils nachgewiesenen Keime überwiegend nicht miteinander übereinstimmen. Die größte Deckungsgleichheit zeigt sich unter den Enterokokken (zu knapp 64 %).

Nur bei 18 Revisionsoperationen gab es ein Keimwachstum sowohl in der Revisionsoperation als auch in der dazugehörigen primären Operation. Vergleicht man innerhalb dieser Gruppe das

Keimwachstum in der Revisionsoperation mit dem der dazugehörigen primären Operation, so lässt sich feststellen, dass bei neun Revisionsoperationen mindestens ein Keim mit denen in der primären Operation gefundenen Keimen übereinstimmt.

Keim Re-OP	Ergebnis Gallenabstrich primäre OP			
	nicht erfolgt	selber Keim	anderer Keim	steriler Befund
Enterokokkus	5	7	4	12
Candida	5	0	6	10
Staphylokokkus	3	1	5	11
steril	4	0	3	8
E. coli	7	1	1	5
Streptokokkus	2	0	1	3
Enterobacter	0	1	1	4
Klebsiella	0	0	1	1
Citrobacter	0	0	1	1
Proteus	0	0	0	0

Tabelle 32 – Vergleich zwischen dem Ergebnis des Abstrichs während der Revisionsoperation mit dem Gallenabstrich während der primären Operation

Beim Vergleich der Indikation zur Revisionsoperation mit den dabei nachgewiesenen Keimen zeigt sich, dass bei Revisionsoperationen aufgrund eines Abszesses statistisch signifikant häufig Streptokokken nachweisbar waren ($p = 0,02$; OR = 12,5) (Tabelle 33).

Keim	Abszess		Odds ratio; p-Wert
	ja	nein	
Streptokokkus	3	3	OR = 12,5
anderer Keim	4	50	p = 0,02

Tabelle 33 – Auftretenshäufigkeit von Streptokokken während der Revisionsoperation bei Auftreten eines Abszesses, welcher eine Indikation für die Revisionsoperation darstellte

Bezüglich der anderen Indikationen für eine Revisionsoperation konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Auftreten eines bestimmten Keims gefunden werden. Jedoch wurde überproportional häufig Escherichia sowie Candida bei einer Peritonitis nachgewiesen ($p = 0,19$; OR = 2,4 bzw. $p = 0,07$; OR = 2,9). Darüber hinaus gingen ein Drittel der Nachweise von Enterobacter mit einer Fistel ($p = 0,11$; OR = 6,3) und zwei Drittel mit einer Nahtinsuffizienz ($p = 0,09$; OR = 4,8) einher, wobei hier auch Candida mit knapp der Hälfte aller Candida-Nachweise häufig vertreten war ($p = 0,08$; OR = 2,6). Bei Auftreten einer Sepsis fanden sich überproportional häufig Enterokokken ($p = 0,28$; OR = 2,6), Klebsiella ($p = 0,28$;

OR = 6,3), Enterobacter (p = 0,22; OR = 3,4) sowie Citrobacter (p = 0,28; OR = 6,3). Eine Übersicht hierzu gibt Tabelle 34.

Keim	Komplikation aufgetreten	Komplikation nicht aufgetreten	Odds ratio; p-Wert
	<i>Peritonitis</i>		
E. coli	6	8	OR = 2,4
anderer Keim	11	35	p = 0,19
Candida	9	12	OR = 2,9
anderer Keim	8	31	p = 0,07
	<i>Fistel</i>		
Enterobacter	2	4	OR = 6,3
anderer Keim	4	50	p = 0,11
	<i>Nahtinsuffizienz</i>		
Enterobacter	4	2	OR = 4,8
anderer Keim	16	38	p = 0,09
Candida	10	11	OR = 2,6
anderer Keim	10	29	p = 0,08
	<i>Sepsis</i>		
Enterokokken	6	22	OR = 2,6
anderer Keim	3	29	p = 0,28
Klebsiellen	1	1	OR = 6,3
anderer Keim	8	50	p = 0,28
Enterobacter	2	4	OR = 3,4
anderer Keim	7	47	p = 0,22
Citrobacter	1	1	OR = 6,3
anderer Keim	8	50	p = 0,28

Tabelle 34 – Auftretenshäufigkeit einzelner Keime bei der Revisionsoperation in Abhängigkeit der Komplikation, welche eine Indikation für die Revisionsoperation darstellte

Bei der Betrachtung der Revisionsoperationen mit einer einzigen eindeutigen Indikation, so zeigten sich auch hier Streptokokken als möglicher Risikofaktor für einen Abszess, da diese statistisch signifikant häufig bei Revisionsoperationen nachweisbar waren, welche aufgrund einer Abszessbildung durchgeführt wurden ($p < 0,01$). Analog hierzu ist ein vermehrter Nachweis von Staphylokokken in Verbindung mit einer Peritonitis als Indikation für eine Revisionsoperation feststellbar ($p < 0,05$).

Auffällig, wenn auch statistisch nicht signifikant, war zudem, dass ein Drittel aller Enterobacter-Nachweise mit einer Nahtinsuffizienz ($p = 0,29$) und jeder sechste Nachweis von Enterobacter mit einer Fistel ($p = 0,29$) als Indikation zur Revisionsoperation assoziiert war. Bei jedem Nachweis von Klebsiellen oder Citrobacter trat jeweils auch eine Sepsis auf ($p = 0,051$). Zuletzt war auch bei etwa mehr als einem Fünftel der Staphylokokkus-Nachweise (22,2 %) gleichzeitig ein Platzbauch nachweisbar ($p = 0,13$).

Tabelle 35 zeigt die oben genannten Zusammenhänge zusammenfassend auf, wobei diese jedoch, wie bereits dargelegt, nur teilweise als statistisch signifikant gelten.

Keim	Komplikation aufgetreten	Komplikation nicht aufgetreten	Odds ratio; p-Wert
	<i>Abszess</i>		
Streptokokken	2	2	p < 0,01
anderer Keim	0	35	
	<i>Peritonitis</i>		
Staphylokokken	2	7	p < 0,05
anderer Keim	0	30	
	<i>Fistel</i>		
Enterobacter	1	5	OR = 6,4 p = 0,29
anderer Keim	1	35	
	<i>Nahtinsuffizienz</i>		
Enterobacter	2	4	OR = 2,8 p = 0,29
anderer Keim	5	28	
	<i>Sepsis</i>		
Klebsiellen	1	0	p > 0,05
anderer Keim	1	37	
Citrobacter	1	0	p > 0,05
anderer Keim	1	37	
	<i>Platzbauch</i>		
Staphylokokken	2	7	OR = 8,3 p = 0,13
anderer Keim	1	29	

Tabelle 35 – Auftretenshäufigkeit einzelner Keime bei der Revisionsoperation in Abhängigkeit der Komplikation, welche die alleinige Indikation für die Revisionsoperation darstellte

4.3.4. Antibiotika

Zusätzlich wurde auch der Zusammenhang zwischen der perioperativen Antibiotikagabe und postoperativen Komplikationen bzw. einer Gallenwegkontamination untersucht.

Nach einer präoperativen Antibiotikagabe im selben stationären Aufenthalt konnten zwar mehr Gallenwegkontaminationen beobachtet werden, dies jedoch nicht statistisch signifikant (OR = 1,4; p = 0,22) (Tabelle 36). Betrachtet man nur die Patienten ohne vorherige

Drainageanlage, so zeigten sich die oben genannten Beobachtungen statistisch noch weniger signifikant (OR = 1,3; $p = 0,68$).

	<i>steril</i>	<i>Kontamination</i>	<i>p-Wert</i>
präoperative AB-Gabe ja	23	32	0,22
präoperative AB-Gabe nein	186	180	

Tabelle 36 – Häufigkeiten bezüglich der Befunde der Gallenabstriche während der Operation in Abhängigkeit einer präoperativen Antibiotikagabe

Weiterhin macht sich eine erhöhte Rate bestimmter infektiöser Komplikationen wie Wundinfekt (OR = 2,4; $p = 0,001$), Pankreatitis (OR = 5,6; $p = 0,002$), Sepsis (OR = 2,7; $p = 0,001$) und Pankreasfisteln (OR = 2,1; $p < 0,001$) sowie der verzögerten Magenentleerung (OR = 2,7; $p < 0,001$) und postoperativer Blutungen (OR = 2,5; $p < 0,001$) bemerkbar, sofern postoperativ Antibiotika primär gegeben worden sind (Abbildung 12). Postoperativ primär heißt, sofern noch am Operationstag oder spätestens ein Tag danach eine Antibiotikatherapie für länger als einen Tag begonnen worden ist. Hierbei wurde dasjenige Antibiotikum weiterverwendet, welches auch schon als intraoperative Prophylaxe diente.

Intraoperativ wurde bei knapp 62 % aller Operationen am häufigsten Ampicillin in Kombination mit Sulbactam verwendet. Zu fast 15 % wurde Ciprofloxacin mit Metronidazol und zu knapp 6 % Ceftriaxon mit Metronidazol benutzt. Der Anteil an Moxifloxacin bzw. Ciprofloxacin als Monopräparate betrug jeweils knapp 2 %. Tabelle 37 zeigt die absolute sowie die relative Häufigkeit der verwendeten Antibiotika und deren Kombinationen.

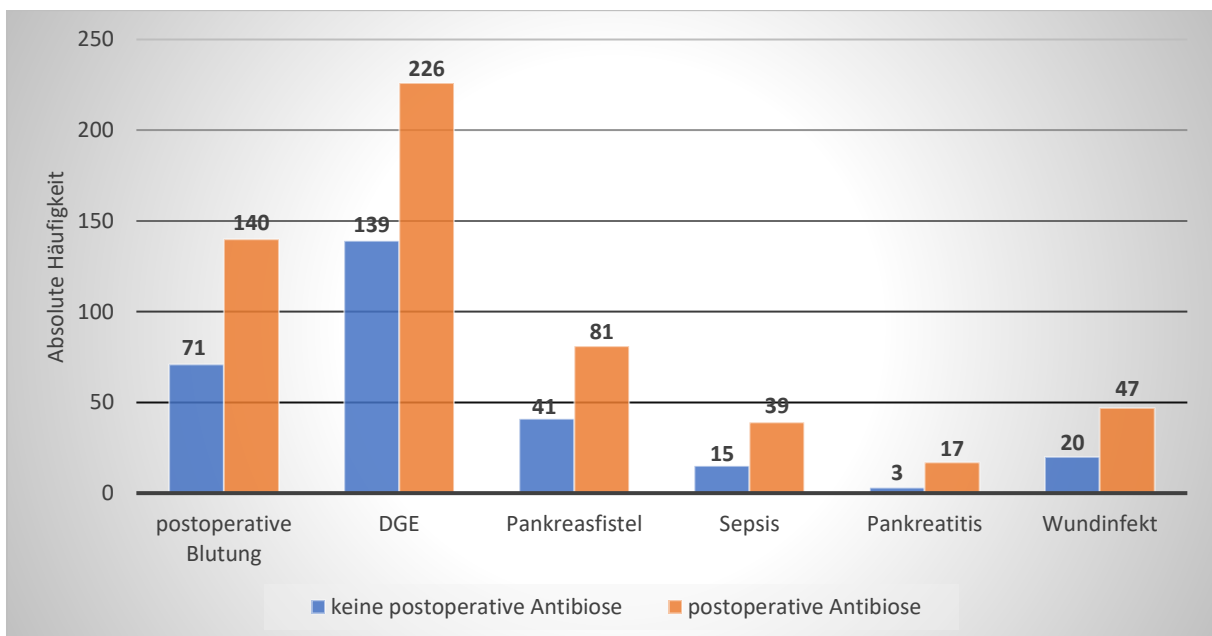


Abbildung 12 – Häufigkeiten postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit einer postoperativen primären Antibiotikagabe

Antibiotikum	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit
Ampicillin + Sulbactam	399	61,8 %
Ciprofloxacin + Metronidazol	92	14,2 %
Ceftriaxon + Metronidazol	41	6,4 %
Moxifloxacin	14	2,2 %
Ciprofloxacin	12	1,9 %
Mezlocillin + Metronidazol	11	1,7 %
Levofloxacin	10	1,6 %
Rest	67	10,4 %

Tabelle 37 – Absolute und relative Häufigkeit intraoperativ verwendeter Antibiotika und deren Kombinationen

Die weiteren Untersuchungen beliefen sich nur auf Unterschiede zwischen den vier häufigsten Antibiotika(-kombinationen), da die restlichen Antibiotika nur in unter 2 % der Fälle und daher im Vergleich zu den anderen sehr selten gegeben wurden.

Bei einem Vergleich der intraoperativen Gaben fällt auf, dass es unter Ceftriaxon mit Metronidazol im Unterschied zu Ampicillin mit Sulbactam ($OR = 0,3$; $p = 0,028$) bzw. Ciprofloxacin mit Metronidazol ($OR = 0,3$; $p = 0,03$) zu weniger Pankreasfisteln kam. Dafür zeigten sich unter Ciprofloxacin zusammen mit Metronidazol in Relation zu Ampicillin mit Sulbactam ($OR = 0,4$; $p = 0,011$) bzw. Ceftriaxon mit Metronidazol ($OR = 0,3$; $p = 0,049$) weniger höhergradige Magenentleerungsstörungen sowie im Vergleich zu Ampicillin mit Sulbactam weniger Pneumonien ($OR = 0,2$; $p = 0,019$). Die absoluten Häufigkeiten können der Tabelle 38 entnommen werden.

Stellt man die zwei Untergruppen nebeneinander, so zeigt sich in der malignen Gruppe bei Gabe von Ceftriaxon mit Metronidazol ebenso eine verminderte Auftretenswahrscheinlichkeit von Pankreasfisteln gegenüber der Gabe von Ciprofloxacin mit Metronidazol ($OR = 0,28$; $p = 0,04$). Im Vergleich zu Ampicillin mit Sulbactam lässt sich dieses Mal allerdings keine statistisch signifikante Senkung der Inzidenz an Pankreasfisteln erkennen ($p = 0,07$). Weiterhin besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Auftreten von Pneumonien. Höhergradige Magenentleerungsstörungen folgten weniger häufig auf die Gabe von Ciprofloxacin zusammen mit Metronidazol im Vergleich zur Gabe von Ampicillin mit Sulbactam ($OR = 0,33$; $p = 0,01$).

In der benignen Gruppe konnten keinerlei statistisch relevante Zusammenhänge zwischen intraoperativer Antibiotikagabe und postoperativen Komplikationen nachgewiesen werden.

Intraoperativ verwendetes Antibiotikum	Anzahl n	Anzahl n
	<i>Pankreasfistel ja</i>	<i>Pankreasfistel nein</i>
Ampicillin + Sulbactam	85	321
Ceftriaxon + Metronidazol	3	40
Ciprofloxacin + Metronidazol	21	74
	<i>DGE Grad A</i>	<i>DGE Grad B/C</i>
Ampicillin + Sulbactam	146	89
Ceftriaxon + Metronidazol	13	9
Ciprofloxacin + Metronidazol	39	9
	<i>Pneumonie ja</i>	<i>Pneumonie nein</i>
Ampicillin + Sulbactam	37	369
Ciprofloxacin + Metronidazol	2	93

Tabelle 38 – Häufigkeit bestimmter postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit des intraoperativ verwendeten Antibiotikums

Ein möglicher Einfluss der intraoperativen Antibiotikagabe auf das intraoperativ gefundene Keimspektrum in den Gallenwegen wurde aufgrund des geringen Zeitabstands zwischen intraoperativer Gabe und Gallenabstrich und damit fehlendem klinischen Zusammenhang nicht weiter untersucht. Bei fehlender Dokumentation des Wirkstoffs der präoperativen Antibiotikagabe in der Datenbank konnte auch hier keine Überprüfung auf eine mögliche Auswirkung auf das Keimspektrum erfolgen.

5. Diskussion

Die 646 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in der vorliegenden Arbeit über die Operationsindikation in zwei Gruppen aufgeteilt (benigne Operationsindikation und maligne Operationsindikation). Es verwundert wenig, dass das durchschnittliche Alter in der malignen Gruppe um knapp 15 Jahre höher liegt als in der benignen Gruppe, da die Auftretenswahrscheinlichkeit von Malignomen mit dem Alter zunimmt. Auch die Geschlechterverteilung, welche in der malignen Gruppe relativ ausgeglichen ist und in der benignen Gruppe einen überrepräsentierten männlichen Anteil zeigt, lässt sich mit der einschlägigen Literatur gut vereinbaren (Harrison et al. 2020). Knapp drei Viertel der Patienten unterzogen sich einer Pankreas(teil)resektion aufgrund eines malignen Geschehens, wobei hierbei die Pankreas-malignome mit Abstand führend waren. Die chronische Pankreatitis machte nur knapp ein Viertel der Pankreas(teil)resektionen aus.

Zur Auswertung bezüglich des Einflusses des Keimspektrums auf Komplikationen konnten lediglich 420 Patienten herangezogen werden, da bei den übrigen Patienten kein Gallenabstrich im elektronischen Kliniksystem oder den Patientenakten verzeichnet war.

Viele vorhergehende Arbeiten konnten bereits feststellen, dass eine präoperative Gallendrainage im Sinne einer endoskopisch retrograden Cholangiographie (ERC), endoskopischen Papillotomie (EPT) oder perkutanen transhepatischen Cholangiodrainage (PTCD) eine Gallenwegkontamination fördert. Auch sollen durch die erhöhte Gallenwegkontamination postoperative infektiöse Komplikationen sowie Pankreasfisteln vermehrt auftreten (Bilgiç et al. 2020; Okano und Suzuki 2019; Limongelli et al. 2007). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine präoperative Gallendrainage zu einem deutlichen Anstieg an kontaminierten Gallenwegen führt. So konnte die Anzahl der Patienten mit einem Keimnachweis durch eine der Operation vorangehenden Gallendrainage um das Dreifache gesteigert werden (Abbildung 3). Auch konnte gezeigt werden, dass hierdurch statistisch signifikant häufiger ein polymikrobielles Wachstum auftrat (Tabelle 8). Dies deckt sich ebenso mit vorhergehenden Arbeiten. Einige Autoren sagen, dass vor allem Enterokokken hierdurch stark gefördert würden (Krüger et al. 2019). In der hier vorliegenden Arbeit konnte bei allen untersuchten und in Tabelle 9 aufgeführten Keimen eine statistisch signifikante Zunahme an mikrobiologischen Nachweisen nach präoperativer Gallendrainage gezeigt werden. Vor allem die Nachweishäufigkeit der seltener auftretenden Keime *Proteus*, *Citrobacter* und *Enterobacter* konnte dabei um das bis zu 14-fache gesteigert werden (Tabelle 10). Aus diesen Gründen sollte man die Indikation zu einer präoperativen Gallendrainage in diesem Kontext unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung

stellen, um mögliche Komplikationen gegebenenfalls abmildern oder gar verhindern zu können.

Am häufigsten konnten Enterokokken und *E. coli* im Gallenabstrich gefunden werden. Da diese natürlicherweise im Darm vorkommen und bei der Verdauung helfen, erscheint es wenig verwunderlich, dass diese auch am häufigsten nachzuweisen waren (Hof und Dörries 2017). Als einziger im Gallenabstrich nachweisbarer Pilz tritt *Candida* zusammen mit Klebsiellen als dritthäufigster im Gallenabstrich gefundener Mikroorganismus auf. Es zeigt sich allerdings auch, dass *Candida* zu 86 % nur dann nachweisbar war, wenn im Vorfeld eine präoperative Drainagenanlage erfolgt ist. Ebenso fanden sich *Proteus*, *Citrobacter* und *Enterobacter* fast nur bei Patienten mit einer präoperativen Drainagenanlage (> 90 %). Dies verdeutlicht noch einmal die starke Kolonisationsänderung in den Gallenwegen durch eine Drainagenanlage, was zu mehr postoperativen Komplikationen führen kann, da *Candida* beispielsweise ein fakultativ pathogener Keim ist, der eigentlich nur in geringen Mengen im Magen-Darm-Trakt vorkommt bzw. sogar gänzlich fehlt. Durch die Hemmung der Immunabwehr bei Neoplasien bzw. chronischen Pankreatitiden kann er sich jedoch gut ausbreiten (Stecca et al. 2020; Hof und Dörries 2017). Analog zu den oben genannten Befunden hatten auch Suragul et al. Enterokokken, *E. coli* sowie Klebsiellen als häufigste gefundene Keime in den Gallenwegen beschrieben (Suragul et al. 2020).

Die häufigsten im Gesamtkollektiv aufgetretenen Komplikationen sind in Tabelle 11 wiedergegeben. Die genauen Häufigkeiten der Komplikationen variieren von Studie zu Studie erheblich, jedoch zeigten sich in den meisten Fällen, wie auch in dieser Arbeit, die verzögerte Magenentleerung, postoperative Blutungen, Pankreasfisteln und Wundinfekte/Abszesse als die häufigsten (Mischinger et al. 2018; DeOliveira et al. 2006; Halloran et al. 2002). Im Gegensatz zu den oben genannten Studien konnte in dieser Arbeit auch ein Schockgeschehen als recht häufige Komplikation aufgezeigt werden. Dieses ist jedoch nicht näher definiert und beinhaltet sowohl den kardiogenen sowie den hämorrhagischen, hypoglykämischen und septischen Schock, sodass einzelne verschiedene Ursachen als ein „Krankheitsbild“ zusammengefasst worden sind, wodurch die hohe Rate erklärbar sein könnte.

Wie bereits erwähnt zeigen einige Studien, dass eine Gallenwegkontamination ein Risikofaktor für infektiöse, aber auch für eine steigende Rate an schwerwiegenden Komplikationen ist. Hierunter fallen je nach Studie unter anderem Wundinfektionen, intraabdominelle Abszesse, Pankreasfisteln und Pneumonien (Bilgiç et al. 2020; Okano et al. 2015; Limongelli et al. 2007).

Eine ältere im Jahre 1996 veröffentlichte Studie weist allerdings darauf hin, dass eine präoperative Gallendrainage zwar zu einer erhöhten Gallenwegkontamination führt, jedoch nicht zu mehr postoperativen Komplikationen (Karsten et al. 1996). Auch Augenstein et al. und Maatman et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen einer Gallenwegkontamination allgemein und postoperativen Komplikationen finden, wobei Maatman et al. zumindest von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Infektionen an der Operationsstelle, bedingt durch bestimmte Bakterienarten (Enterokokkus und Enterobacter), ausgehen (Maatman et al. 2020; Augenstein et al. 2010). Dies zeigt nochmals, dass es einige unterschiedliche Aussagen und Meinungen hierzu gibt und die vorliegende Untersuchung noch weitere hilfreiche Ergebnisse zu möglichen Zusammenhängen liefern kann.

So zeigt sich in dieser Arbeit ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem Keimnachweis in den Gallenwegen (Positivgruppe) und einer steigenden Rate schwerwiegender Komplikationen (Clavien Dindo $\geq 3b$) gegenüber eines fehlenden Keimnachweises (Negativgruppe). Die relative Häufigkeit für das Auftreten einer schwerwiegenden Komplikation steigerte sich in diesem Zusammenhang von 48,4 % auf 51,6 % ($p < 0,01$) (Abbildung 5). Ebenso zeigt sich in der Positivgruppe eine vermehrte Auftretenswahrscheinlichkeit von postoperativen Komplikationen gegenüber der Negativgruppe, wobei sich hierbei vor allem die chirurgischen Komplikationen häufen, zu welchen, wie in Tabelle 11 aufgezeigt, unter anderem Wundinfektionen, intraabdominelle Abszesse und Pankreasfisteln zählen. Die relative Häufigkeit für das Auftreten chirurgischer Komplikationen stieg in dieser Studie in Abhängigkeit eines Keimnachweises in den Gallenwegen um 8,7 Prozentpunkte ($p < 0,01$). Diese Ergebnisse decken sich sehr gut mit vielen vorhergehenden Arbeiten, welche einen Zusammenhang zwischen einem positiven Gallenbefund und einer steigenden Rate an postoperativen Komplikationen gefunden haben, wobei auch die vorhergehenden Studien hierbei vorwiegend chirurgische Komplikationen aufzählen (Bilgiç et al. 2020; Müssle et al. 2018; Ohgi et al. 2016; Okano et al. 2015; Sivaraj et al. 2010; Limongelli et al. 2007). Auch wenn sich die Ergebnisse gut mit vorhergehenden Studien decken, sollte dabei bedacht werden, dass nicht bei allen Patienten ein Gallenabstrich im elektronischen Kliniksystem verzeichnet war. Diese stellen jedoch eine mögliche Kontrollgruppe dar und somit könnte es zu einer gewissen Selektionsverzerrung gekommen sein. Denn es macht sich gerade in der Gruppe ohne Gallenabstrich bemerkbar, dass die relative Häufigkeit für das Auftreten von mindestens einer Komplikation um knapp 25 Prozentpunkte niedriger lag als in der Gruppe mit positivem Gallenabstrich. Somit könnte dies die eben genannte Voreingenommenheit herbeiführen, wenn man davon ausgeht,

dass innerhalb der Gruppe ohne Gallenabstrich der gleiche prozentuale Anteil an positiven Gallekulturen wie innerhalb der Gruppe mit Gallenabstrich liegt.

Eine weitere Beobachtung war, dass das Auftreten von Pneumonien und Multiorganversagen bei einem positiven Gallenwegsabstrich sank (jeweils $p = 0,04$) (Abbildung 6). Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass positive Gallenwegsabstriche vermehrt bei Patienten mit präoperativen Drainageanlagen aufgetreten sind und diese wiederum häufig antibiotisch vorbehandelt worden sind, sodass entsprechende Keime im Vorfeld abgetötet werden konnten. Gegen diese Theorie spricht allerdings die Tatsache, dass, wie weiter unten beschrieben, eine präoperative Drainageanlage wahrscheinlich zu mehr antibiotikaresistenten Keimen führt und diese wiederum zu mehr Komplikationen, sodass der Zusammenhang zwischen Gallenwegbefund und sinkender Pneumonie- bzw. Multiorganversagensrate wahrscheinlich trotz kleinem p-Werts nur zufällig aufgetreten ist oder eine andere uns noch unbekannte Ursache hat. Dies wird auch durch die Theorie von Sudo et al. gestützt, welche schon beschrieben hat, dass es keinen Zusammenhang zwischen präoperativer Drainageanlage und bestimmten Komplikationen gäbe, sondern nur die Antibiotikaempfindlichkeit der Keime hierfür verantwortlich wäre (Sudo et al. 2014). Um diese Theorien weitergehend untersuchen zu können, sollte die Antibiotikaempfindlichkeit mittels Resistogrammen in zukünftigen Studien mit aufgenommen werden.

Bei der Untersuchung über einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten bestimmter Keime und dem Auftreten schwerwiegender Komplikationen ($\text{Clavien-Dindo} \geq 3b$) konnte ein solcher weder für einzelne Keime noch für eine bestimmte Kombination aus zwei Keimen gefunden werden. Dies steht scheinbar erst einmal im Widerspruch zu der bereits genannten Entdeckung, dass eine Gallenwegkontamination zu einer erhöhten Schwere an Komplikationen führt. Jedoch muss hierbei beachtet werden, dass jeweils unterschiedliche Gruppen verglichen worden sind. So fielen bei der Keimbetrachtung 153 Patienten mit einem sterilen Gallenwegbefund heraus, da hier nur die Keime untereinander verglichen worden waren. Dies führt zu einem zu einem geringeren Patientenkollektiv und damit zu einer erhöhten Verzerrung der Ergebnisse sowie zum anderen zu einem veränderten Vergleichskollektiv. So wurde zuerst eine Gallenwegkontamination mit einem sterilen Befund und im Weiteren die einzelnen Keime untereinander verglichen. Man kann daraus schlussfolgern, dass ein positiver Gallenwegbefund zu einer erhöhten Schwere an Komplikationen führt, jedoch kein bestimmter Keim bzw. keine bestimmte Kombination aus zwei Keimen explizit hierfür verantwortlich gemacht werden konnte. Aus dieser Beobachtung geht daher hervor, dass scheinbar sämtliche Keime bzw. Keimkombinationen für eine erhöhte Schwere an Komplikationen verantwortlich sein können.

Wie in Abbildung 4 ersichtlich, traten bei knapp 83 % der Patienten (n = 536) mindestens eine postoperative Komplikation auf. In Kapitel 1.2.6. hingegen wurde bereits beschrieben, dass vorhergehende Studien eine Komplikationsrate von nur 35 % (Kleeff et al. 2007) bis 58 % (DeOliveira et al. 2006) bei Pankreas(teil)resektionen verorten. Diese doch recht hohe Abweichung kann mehrere Ursachen haben. Zum einen wurde in dieser Arbeit im Gegensatz zu vielen anderen Studien ein sehr großes Spektrum an Komplikationen erfasst, welches unter anderem auch diejenigen mit einschließt, welche nach einer bestimmten Operation physiologisch sind und daher eigentlich weniger eine Komplikation darstellen. Als Beispiel sei hier ein neu aufgetretener Diabetes mellitus bei vollständiger Pankreatektomie genannt. Ein weiterer Grund für die hohe Differenz bezüglich der Rate an Komplikationen könnte, wenn man die anderen Studien vergleichend gegenüberstellt, ein anderes Patientenkollektiv sein. So wurden die Patienten in den Studien in aller Regel bezüglich Vorerkrankungen, Alter und anderen schon bestehenden Morbiditäten nicht näher definiert, sodass die Patienten in dieser Arbeit gegebenenfalls im Schnitt kränker und damit weniger operationsfähig waren. Ebenso kann die Komplikationsrate dadurch falsch hoch sein, da es bei Erhebung der Daten im Nachhinein nicht immer genau möglich war eine Komplikation richtig einzuordnen. So wurde bei der verzögerten Magenentleerung starr die Einteilung der „International Study Group of Pancreatic Surgery“ verwendet. Dies kann jedoch dazu führen, dass bei Patienten in der Datenbank eine verzögerte Magenentleerung als Komplikation geführt wurde, diese jedoch keine hatten und die Magensonde nur aufgrund anderer klinischer Gegebenheiten, wie etwa nur vorsorglich oder weiter abwartend, noch einen Tag länger liegen blieb und nur dadurch in die Klassifikation der verzögerten Magenentleerung, wie in Tabelle 5 beschrieben, rutschte. Weiterhin wurde bezüglich postoperativer Blutungen verfahren wie weiter unten beschrieben, was diese Komplikation gegebenenfalls überschätzt. Da der jeweilige prozentuale Anteil des Auftretens der einzelnen Komplikationen an allen durchgeführten Operationen, mit wenigen Ausnahmen wie etwa die postoperative Blutung, gleich dem in anderen Studien schon vorherbeschriebenen oder gar niedriger ist, könnte es ebenso sein, dass die absolute Zahl an Komplikationen nicht wirklich größer ist als in anderen Studien, sondern die Patienten im Schnitt sogar weniger einzelne Komplikationen haben, diese jedoch auf mehr Patienten und damit auch auf mehr Operationen verteilt waren, woraus sich wiederum die erhöhte Komplikationsrate bezüglich aller Operationen zusammensetzt.

Pankreasfisteln werden in vielen Quellen in einen Zusammenhang mit einer höheren Morbidität sowie Mortalität in Verbindung gebracht (Sabol et al. 2020; Akgul et al. 2019; Hackert und Büchler 2015). So konnte auch in dieser Arbeit gezeigt werden, dass beim Auftreten von

Pankreasfisteln die Rate an infektiösen Komplikationen wie Wundinfekte, Pankreatitiden, Pneumonien, ARDS, Sepsis sowie intraabdominelle Abszesse statistisch signifikant stieg. Bei hochgradigen Pankreasfisteln (Grad C) war die Komplikationshäufigkeit noch höher. Nur für die Häufigkeit an intraabdominellen Abszessen scheint es keinen Unterschied zwischen Grad B- und Grad C-Fisteln zu geben. Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen Pankreasfisteln und einer verzögerten Magenentleerungsstörung bzw. postoperativen Blutungen gefunden werden. Ebenso konnte gezeigt werden, dass bei Auftreten einer hochgradigen Pankreasfistel oft auch ein hoher Grad der Magenentleerungsstörung (Grad C) vorlag.

In dieser Arbeit führte eine Gallenwegkontamination an sich nicht zu vermehrten Pankreasfisteln, wie es dahingegen Ohgi et al. in deren 2016 veröffentlichten Studie beschrieben hatten (Ohgi et al. 2016). Trotzdem wurde aufgrund des hohen Komplikationsrisikos von Pankreasfisteln und dem häufigen Auftreten dieser bei knapp einem Fünftel (18,7 %) aller Operationen ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten bestimmter Keime in den Gallenwegen und dem von Pankreasfisteln untersucht. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Heckler et al., welche einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von E.coli und hochgradigen Pankreasfisteln (Grad C) gefunden hatten (Heckler et al. 2020), konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass zwar viele Keime, hierunter vor allem Streptokokken, Enterobacter und Proteus, mit vermehrten Pankreasfisteln assoziiert sind, dies jedoch nur in geringem Maße und statistisch nicht signifikant (Abbildung 8). Bei Betrachtung der zwei Untergruppen (maligne bzw. benigne OP-Indikation) zeigt sich ein nur minimaler Unterschied für die Auftretenshäufigkeit von Pankreasfisteln zwischen beiden Gruppen (19,7 % vs. 15,9 %), was sich mit der Metaanalyse von Peng et al. deckt (Peng et al. 2017). Beleuchtet man nur die benigne Gruppe näher, so zeigt sich, dass beim Auftreten von Enterokokken zusammen mit Klebsiellen die Chance auf eine Pankreasfistel statistisch signifikant erhöht ist (OR = 9,5; $p = 0,04$). Bei Betrachtung der malignen Gruppe erweisen sich Streptokokken zusammen mit Staphylokokken sowie Klebsiellen zusammen mit Enterobacter ebenso mit einer erhöhten Rate an Pankreasfisteln assoziiert, was zwar statistisch nicht signifikant ausfiel, jedoch einen Trend anzeigen könnte. Da die Kombination aus Enterokokken mit Klebsiellen die einzige ist, welche statistisch signifikant mit einer Pankreasfistel assoziiert ist und in der benignen Gruppe nur fünfmal auftrat, jedoch Abstriche von 109 Patienten genommen worden sind, verwundert es nicht, dass zwar bestimmte Keime gefunden wurden, welche mit einer Pankreasfistel assoziiert werden können, jedoch eine Gallenwegkontamination im Allgemeinen scheinbar nicht zum erhöhten Auftreten von Pankreasfisteln führt. Allerdings muss man hierbei beachten, dass dies nur ein sehr geringes Patientenkollektiv umfasst und somit in weiteren Untersuchungen mit größeren

Kollektiven überprüft werden sollte. Gegebenenfalls kann sich dabei der Trend der malignen Gruppe bewahrheiten oder der Zusammenhang der benignen Gruppe als falsch herausstellen. Jedoch gelang es auch schon Coppola et al. einen Zusammenhang zwischen verschiedenen gramnegativen Bakterien (*E. coli*, Klebsiellen, Enterokokken) und Pankreasfisteln aufzuzeigen (Coppola et al. 2021). Unterstützt wird dieser Zusammenhang ebenso durch eine Veröffentlichung von Shogan et al., welche aufzeigen konnte, dass Enterokokken im Darm bzw. umliegenden Gewebe die Kollagenreparatur beeinträchtigen und somit zu einer Anastomoseninsuffizienz führen können (Shogan et al. 2015). Dabei muss jedoch beachtet werden, dass sich in der hier vorliegenden Arbeit die Auftretenshäufigkeiten der Pankreasfisteln zwischen der benignen und der malignen Gruppe kaum unterscheiden, Enterokokken in der malignen Gruppe jedoch, wie in Abbildung 9 zu erkennen, nur knapp halb so oft wie in der benignen Gruppe gleichzeitig mit einer Pankreasfistel auftraten. Dies wiederum mindert einen möglichen Einfluss von Enterokokken auf Pankreasfisteln.

Doch nicht nur Pankreasfisteln, sondern auch die in dieser Arbeit am häufigsten vorkommende Komplikation, die verzögerte Magenentleerung, ist laut Sauvanet in der Hälfte der Fälle mit weiteren intraabdominellen Komplikationen vergesellschaftet und scheint daher ein weiterer Faktor für die relativ hohe Morbidität in der Pankreaschirurgie zu sein (Sauvanet 2008). In der hier vorliegenden Arbeit konnte die verzögerte Magenentleerung ebenso in knapp 54 % der Fälle mit anderen abdominellen Komplikationen in Verbindung gebracht werden (Tabelle 29). Da die verzögerte Magenentleerung häufig nur in Zusammenhang mit anderen Komplikationen und kaum isoliert auftritt, ist davon auszugehen, dass diese eine sekundäre Komplikation darstellt, d. h. als Konsequenz von einer anderen Komplikation auftritt. Auch Eisenberg et al. hatten dies bereits so beschrieben (Eisenberg et al. 2015). Die Ursache für eine verzögerte Magenentleerung lässt sich durch verschiedene Ansätze erklären. So schreiben Chen et al., dass eine lokale Entzündungsreaktion, verursacht durch Pankreasenzyme aufgrund einer Pankreasfistel, zu einer verminderten Darmmotilität führen kann (Chen et al. 2015). Obwohl eine verzögerte Magenentleerung auch in dieser Arbeit mit einer Pankreasfistel und Gallefistel statistisch signifikant assoziiert ist, hat nur knapp jeder fünfte Patient mit einer verzögerten Magenentleerungsstörung ebenso eine Pankreasfistel (Tabelle 25), sodass es auch noch andere Faktoren für die Ursache einer verzögerten Magenentleerung geben muss. Clarke et al. stellten z. B. fest, dass verschiedene Peptidoglykane von Keimen eine Entzündungsreaktion hervorrufen können, welche zu einer Dysfunktion der glatten Darmmuskulatur und damit zu einer gastrointestinalen Motilitätsstörung führen kann (Clarke et al. 2010). Hierfür spricht unter anderem, dass in dieser Arbeit weitere Zusammenhänge zwischen verzögerter Magenentleerungsstörung

und verschiedener infektiöser Komplikationen (Wundinfekt, Sepsis und Pankreatitis) gefunden worden sind. Wenn dies also der Fall wäre, so könnte man diese Komplikation mit einer gezielten Antibiose ggf. verhindern oder zumindest abmildern. Weitere Erklärungsmöglichkeiten sind jedoch auch eine durch die Resektion des Duodenums bedingte gastrointestinale Hormonstörung (Motilin) sowie eine ischämische Schädigung von Antrum und Pylorus (Mischinger et al. 2018). Auch ein höheres Patientenalter, eine längere Operationsdauer und die Art der Rekonstruktionstechnik der Pankreasanastomose könnten eine Rolle bei der Entstehung einer verzögerten Magenentleerung spielen (Fahlbusch et al. 2022).

Wie bereits in Kapitel 4.3.2. gezeigt, gibt es einen Zusammenhang zwischen postoperativen Blutungen und Pankreasfisteln. Ebenso konnte in der hier vorliegenden Arbeit ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von postoperativen Blutungen und Gallefisteln, Anastomoseninsuffizienzen bzw. intraabdominellen Abszessen hergestellt werden. Dies wundert wenig, da schon mehrere verschiedene Autoren diese Zusammenhänge erkannt und mit möglichen Arrosionsblutungen in Verbindung gebracht haben. Die früh auftretenden Blutungen entstehen wiederum häufig durch chirurgisch-technische Probleme oder eine perioperative Koagulopathie (Goev et al. 2021; Mischinger et al. 2018; Wente et al. 2007b). Auffällig in dieser Arbeit ist jedoch die hohe Rate von ca. 32 % an postoperativen Blutungen, da die meisten Autoren hierfür nur eine Inzidenz von 1–9 % angeben (Mischinger et al. 2018; Wente et al. 2007b). Einzelne Autoren wie z. B. Goev et al. geben jedoch ebenfalls eine Inzidenz von bis zu 30% an (Goev et al. 2021). Die hohe Rate in dieser Arbeit kann jedoch auch durch fehlende Daten, wie in Kapitel 1.2.6. schon angemerkt, bedingt sein. Hierdurch musste eine postoperative Blutung an der Notwendigkeit einer postoperativen Erythrozytengabe festgemacht werden, wobei die Stärke der Blutung über die Differenz des präoperativen Hb-Gehalts und des minimalen Hb-Gehalts innerhalb der ersten 14 post-OP-Tage bestimmt wurde. Dadurch kann zum einen die Stärke einer postoperativen Blutung überschätzt werden, da ebenso der intraoperative Blutverlust mit einberechnet ist sowie auch die Inzidenz einer postoperativen Blutung, da hier ebenfalls ein intraoperativer Blutverlust zu einer postoperativen Erythrozytengabe geführt haben kann und dies retrospektiv nicht unterschieden werden konnte. Jedoch kam es bei Hb-relevantem intraoperativem Blutverlust auch intraoperativ noch zu Erythrozytengaben, sodass die Bias hierdurch begrenzt wird. Hätte man nun die Stärke über die Differenz des Hb-Gehalts vom ersten postoperativen Tag zum minimalen Hb-Gehalt innerhalb der ersten 14 post-OP-Tage bestimmt, so wäre eine postoperative Blutung wiederum höchstwahrscheinlich unterschätzt worden, da dann in Fällen von postoperativen Erythrozytengaben von mehr als zehn Erythrozytenkonzentraten über die

Definition des Hb-Abfalls in diesen Daten trotzdem keine schwere Blutung aufgetreten wäre, wobei eine solche bei der Notwendigkeit für die Gabe so vieler Erythrozytenkonzentraten zu erwarten wäre.

Derzeit gibt es nur wenige andere Arbeiten, welche die Auswirkung verschiedener Bakterienarten auf postoperative Komplikationen nach einer Pankreas(teil)resektion untersucht haben. Die meisten Untersuchungen belaufen sich auf eine Gallenwegkontamination im Allgemeinen oder auf multiresistente Erreger vs. antibiotikasensible Erreger. Auch Coppola et al. wiesen 2021 schon auf fehlende Daten hin (Coppola et al. 2021). Daher wurde mit dieser Arbeit dahingehend nach weiteren Erkenntnissen gesucht.

Zunächst war auffällig, dass die Betrachtung einer Kombination aus mindestens zwei verschiedenen Keimen häufiger mit Komplikationen assoziiert war als die Betrachtung eines einzelnen bestimmten Keimes. Dies könnte einen Hinweis darauf geben, dass die Kombination aus verschiedenen Keimen und damit polymikrobielles Wachstum und eben auch präoperative Drainagenanlagen, welche dieses fördern, zu mehr Komplikationen führen. Um hierfür jedoch genauere Erkenntnisse zu erlangen, müsste man den Zusammenhang zwischen einzelnen Keimen und Komplikationen gezielt bei monomikrobiellem Wachstum untersuchen. Darauf wurde in der hier vorliegenden Arbeit jedoch verzichtet, da die meisten Gallenwegabstriche entweder kein Keimwachstum zeigten oder polymikrobiell besiedelt waren und das Patientenkollektiv mit monomikrobiellem Wachstum dementsprechend sehr klein ausfallen würde. Damit wären verwertbare Aussagen nicht möglich.

Es zeigten sich Enterokokken und Klebsiellen als häufig auftretende Keime, welche statistisch signifikant mit Komplikationen behaftet sind. Enterokokken waren hierbei mit postoperativen Blutungen assoziiert (Tabelle 17). Wie zuvor bereits beschrieben, führten Enterokokken allerdings auch zu Anastomoseninsuffizienzen (Shogan et al. 2015), welche wiederum mit postoperativen Blutungen assoziiert sind (Tabelle 27), sodass dieser Befund wenig verwundert und gut in das Gesamtbild passt. Aber auch Candida scheint zusammen mit Enterokokken, allerdings auch mit Staphylokokken, zu vermehrten postoperativen Blutungen zu führen (Tabelle 20). In Zusammenschau mit den Ergebnissen von Sato et al., welche herausfanden, dass ein Candidanachweis in einer abdominellen Drainage zu vermehrten Pankreasfisteln sowie postoperativen Blutungen führt, und den Ergebnissen von Ohgi et al., welche zeigen konnten, dass die Keime in den Gallenwegen und die Keime in der abdominellen Drainage, welche in der Nähe der pankreatikojejunalen Anastomose liegt, häufig übereinstimmen, wird auch dieses Ergebnis gestützt (Sato et al. 2017; Ohgi et al. 2016).

Mit einer erhöhten Rate an Magenentleerungsstörungen konnte kein Keim assoziiert werden. Jedoch war es möglich aufzuzeigen, dass bei Auftreten bestimmter Keime bzw. bestimmter Keimpaare die Magenentleerungsstörung statistisch signifikant seltener beobachtet wurde. So sank bei Nachweis von Klebsiellen oder Klebsiellen mit Enterokokken bzw. Proteus zusammen, aber auch bei Proteus und Enterobacter als Koinfektion, die Rate an Magenentleerungsstörungen (Tabelle 15 und Tabelle 24). Dafür hingegen scheint bei Auftreten einer Magenentleerungsstörung in Zusammenhang mit Klebsiellen allein, aber auch in Zusammenhang mit Klebsiellen zusammen mit einem weiteren Keim (Enterokokken, E. coli oder Citrobacter), vermehrt eine höhergradige Magenentleerungsstörung (Grad B oder C) aufzutreten (Tabelle 15 und Tabelle 22). Zusammenfassend scheint es also, dass Klebsiellen in diesem Patientenkollektiv vor einer Magenentleerungsstörung zu schützen scheinen, allerdings auch ein Risiko für eine höhergradige Magenentleerungsstörung darstellen. Dies wurde so in vorhergehender Literatur noch nicht beschrieben, weshalb diese Beobachtung mit Vorsicht zu genießen ist und noch durch weitere Untersuchungen überprüft werden sollte. In anderen Studien wurden Klebsiellen nur mit „surgical site infections“, Pankreas- und Gallefisteln, sowie postoperativen Blutungen assoziiert (Coppola et al. 2021; Yang et al. 2021). Auch stieg in der hier vorliegenden Arbeit die Auftretenswahrscheinlichkeit von Pneumonien in Zusammenhang mit einem Nachweis von Klebsiellen (Tabelle 16). Da bestimmte Arten von Klebsiellen auch Pneumonien auslösen können (Hof und Dörries 2017), wäre eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang, dass einige Klebsiellen während der Cholezystektomie oder Anlage der Gallenganganastomose von der Gallenflüssigkeit aus nach intraabdominell und von dort in den Blutkreislauf gelangen und schlussendlich in die Lunge weitertransportiert werden. Gestützt wird diese Theorie durch die Aussage von Yang et al., welche 2001 schon beschrieben, dass der häufigste Ausgangspunkt einer Pneumonie, verursacht durch *Klebsiella pneumoniae*, der Leber-Galletrakt sei (Yang et al. 2001). Ebenso konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Klebsiellen mit Enterokokken und einer renalen bzw. pulmonalen Insuffizienz hergestellt werden (Tabelle 20), wobei letztere ggf. durch Pneumonien getriggert werden könnte.

Wie auch schon Mobley und Coppola et al. beschrieben haben, zeigen sich in der hier vorliegenden Arbeit ebenso E. coli zusammen mit Enterokokken oder Proteus mit einer erhöhten Rate an Wundinfektionen (Tabelle 20) (Coppola et al. 2021; Mobley 2019). Bezüglich einer Assoziation zwischen bestimmten Keimen und einer Cholangitis konnte keine Untersuchung gefunden werden. Allerdings wird häufig beschrieben, dass eine präoperative Drainagenanlage zu einer Zerstörung des Sphinkter Oddi, damit zu einer Aszension von Keimen und dies zu

einer erhöhten Rate an postoperativen Cholangitiden führte (Okano und Suzuki 2019; Cammann et al. 2016). In dieser Arbeit konnte die Inzidenz der Cholangitis statistisch signifikant durch den Nachweis von Enterokokken zusammen mit Citrobacter und von Klebsiellen zusammen mit Staphylokokken erhöht werden (Tabelle 20). Zur Prüfung der Reproduktion dieses Ergebnisses sollten hierzu weitere Studien durchgeführt werden.

Betrachtet man die zwei Untergruppen getrennt voneinander, so zeigen sich kleinere Unterschiede zu den oben genannten Zusammenhängen. Hierbei fällt auf, dass pro Komplikation ein statistisch signifikanter Zusammenhang zu bestimmten Keimen häufig nur in einer der beiden Untergruppen erkennbar ist, welche sich dann oft auch in der Gesamtpopulation widerspiegeln. Auffällig ist auch, dass bei Komplikationen, bei welchen in beiden Untergruppen ein statistisch signifikanter Zusammenhang zu einem bestimmten Keim bzw. Keimpaar gefunden werden konnte, diese in den beiden Untergruppen häufig verschieden sind. So stechen in Assoziation mit einer Steigerung von Wundinfekten in der malignen Gruppe vor allem Proteus und in der benignen Gruppe vor allem Staphylokokken hervor. Beide Keime wurden in der Literatur schon als verursachender Keim für Wundinfektionen beschrieben (Mobley 2019; Fong et al. 2016). Weiterhin zeigen Fong et al. mit ihrer Arbeit zu Wundinfektionen auf, dass die für jedes Krankenhaus eigene Analyse seiner spezifischen Keime wichtig ist, da es von Krankenhaus zu Krankenhaus ein unterschiedliches Keimspektrum gibt und sich somit die oben gemachten Auswertungen von Studie zu Studie stark unterscheiden können (Fong et al. 2016). So fanden z. B. Sahora et al. im Gegensatz zu der hier vorliegenden Arbeit einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem mikrobiologischen Nachweis von Enterobacter und Citrobacter zu einer steigenden Inzidenz von Wundinfektionen (Sahora et al. 2016).

Bezüglich einer vermehrt auftretenden Magenentleerungsstörung Grad C wiederum kann man einen statistisch signifikanten Zusammenhang zu Candida in der malignen Gruppe und Enterobacter in der benignen Gruppe herstellen. Die Gründe für die obigen Unterschiede bleiben Gegenstand weiterer Untersuchungen und können mit Hilfe dieser Arbeit nicht ausreichend geklärt werden. Allerdings kann man aus diesen Erkenntnissen schließen, dass die Operationsindikation ein weiterer wichtiger Faktor für postoperative Komplikationen darstellen könnte, da innerhalb der zwei Gruppen teilweise unterschiedliche Keime bei den einzelnen Komplikationen gefunden worden sind. Somit zeigt dies auch, dass es bei zukünftigen Untersuchungen zu diesem Thema wichtig zu sein scheint, das Gesamtkollektiv in verschiedene Untergruppen bezüglich der Operationsindikation zu unterteilen. Dies ist bisher oft nicht geschehen, da häufig

sämtliche Patienten mit einer Pankreatikoduodenektomie unabhängig der Operationsindikation eingeschlossen wurden.

Vergleicht man die Keime der Revisionsoperationen mit den gefundenen Keimen der dazugehörigen primären Operation, so erweist sich in neun von 18 Fällen (50 %) eine Übereinstimmung von mindestens einem Keim. Die restlichen 169 Revisionsoperationen fielen bei dieser Betrachtung leider heraus, da entweder in der Revisionsoperation oder in der dazugehörigen primären Operation kein Keimwachstum nachgewiesen werden konnte oder kein Abstrich erfolgt war. Aufgrund der geringen Fallzahl könnte dieses Ergebnis stark verzerrt sein, sodass hierzu weitere Untersuchungen notwendig sind. Allerdings zeigten auch Müssle et al. und Sahara et al. bereits, dass die Keime jeweils in nur knapp 50 % miteinander übereinstimmen. Diese begrenzten sich allerdings nur auf den Vergleich zu Revisionsoperationen mit infektiösen Indikationen wie Wundinfekten, im Gegensatz zu der hier vorliegenden Arbeit, welche sämtliche Revisionsoperationen betrachtet (Müssle et al. 2018; Sahara et al. 2016). Hierbei zeigte sich die Nahtinsuffizienz und die Blutung als häufigste Indikation. Dabei ist allerdings auch zu beachten, dass bei in dieser Arbeit fehlender Dokumentation der Ursachen für eine Nahtinsuffizienz eine solche ebenfalls durch Infektionen hervorgerufen werden kann, sodass auch hierbei eine infektiöse Indikation nicht ausgeschlossen ist. Damit wird das Ergebnis mit den Studien von Müssle et al. und Sahara et al. vergleichbarer, da somit viele Indikationen zur Revisionsoperation infektiöser Genese sind bzw. sein können (Tabelle 31). Doch auch Maxwell et al. zeigten in ihrer Studie, dass intraoperative Gallekulturen keinen guten Vorhersagewert für die Pathogene, welche zu postoperativen Infektionen führen, darstellen (Maxwell et al. 2020). Daher müssen weitere Untersuchungen mit einer größeren Fallzahl zeigen, inwiefern sich die Keime zwischen der primären Operation und der Revisionsoperation decken und eine Gallekultur damit als Vorhersagewert dienen kann.

Unter den in den zwei Abstrichen (primäre Operation und Revisionsoperation) übereinstimmenden Keimen fanden sich am häufigsten Enterokokken (Tabelle 32), welcher allerdings nicht statistisch signifikant mit einer spezifischen Komplikation bezüglich der Revisionsoperation in Einklang zu bringen war. Nur Streptokokken waren statistisch signifikant mit Abszessen assoziiert. Diese wiederum fanden sich mit unter den am wenigsten übereinstimmenden Keimen wieder. Es scheint also, dass man vom primären intraoperativen Gallenbefund nicht auf die Revisionsoperationen schließen und somit keine gezielte präventive Antibiotikatherapie zur Reduktion von Revisionsoperationen ableiten kann. Allerdings muss man dabei auch, wie in Kapitel 4.3.3. bereits beschrieben, beachten, dass lediglich in 18 Fällen sowohl in der

Revisionsoperation als auch in der primären Operation jeweils mindestens ein Keim gefunden worden ist, welche miteinander verglichen werden konnten.

Tabelle 34 und Tabelle 35 zeigen weiterhin einige Keime, welche zwar nicht immer statistisch relevant mit einer Komplikation assoziiert waren, jedoch trotz allem relativ häufig in Zusammenhang mit einer Komplikation isoliert werden konnten. So zeigt sich z. B. in Tabelle 35 bei jedem Auftreten von Klebsiellen oder Citrobacter auch eine Sepsis. Die Tabellen unterscheiden sich bezüglich der Grundgesamtheit. Zeigt Tabelle 34 alle Revisionsoperationen mit einem positiven Keimbefund, so gibt Tabelle 35 nur diejenigen mit einem positiven Keimbefund und einer einzigen Indikationsstellung für die Revisionsoperation wieder. Dadurch ist die Grundgesamtheit in Tabelle 34 höher, wodurch die Bias etwas niedriger gehalten wird. Dies geht jedoch zulasten der eindeutigen Zuordnung von Keimen zur Komplikation, da bei Revisionsoperationen mit mehreren Indikationsstellungen diese Zuordnung nicht mehr nachvollziehbar ist. In Tabelle 35 wiederum kann ein Keim einer eindeutigen Indikationsstellung und damit Komplikationen zugeordnet werden, jedoch zeigt sich aufgrund der geringeren Grundgesamtheit eine erhöhte Bias. Um die in den Tabellen gezeigten Zusammenhänge besser überprüfen zu können, sollten hierzu weitere Untersuchungen erfolgen und hierbei vor allem die Abstrichrate in den Revisionsoperationen erhöht werden. Hierdurch können die Trends, die einige Keime zeigen, gegebenenfalls bestätigt werden.

Weiterhin wurde der Einfluss der Antibiotikatherapie auf die Komplikationen bzw. das Keimspektrum betrachtet. So könnte man vermuten, dass bei präoperativer Antibiotikagabe die Wahrscheinlichkeit für einen Keimbefund in der Gallekultur sinkt, da Antibiotika die Keime abtöten sollten. Tatsächlich zeigte sich jedoch ein genau umgekehrtes Bild, sodass eine präoperative Antibiotikagabe im selben stationären Aufenthalt mit mehr Gallenwegkontaminationen assoziiert war, wenn auch statistisch nicht signifikant (Tabelle 36). Dies lässt sich gut damit erklären, dass eine präoperative Antibiotikatherapie sehr häufig angewendet wurde, sofern es zur präoperativen Gallenwegsdrainage kam, welche, wie in Kapitel 4.2. bereits gezeigt, die Häufigkeit kontaminierter Gallenwege stark steigen ließ. Bei Betrachtung nur derjenigen Patienten, welche keine präoperative Gallenwegsdrainage erhalten hatten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer präoperativen Antibiotikatherapie und dem Keimbefund in den Gallenwegen. Dies wiederum stützt die These, dass nicht die präoperative Antibiotikagabe, sondern die Gallenwegsdrainage Grund für die erhöhte Gallenwegkontamination ist.

Interessanterweise zeigte sich in dieser Arbeit eine Zunahme infektiöser Komplikationen wie Pankreasfisteln, Sepsis, Pankreatitiden und Wundinfekten, sobald postoperativ primär Antibiotika gegeben worden waren (Abbildung 12). Die Indikation war hierfür in der Regel dann gestellt worden, wenn eine präoperative Gallendrainage erfolgt oder postoperativ eine intensivmedizinische Behandlung notwendig war, da bei einer solchen nosokomiale Infektionen mit oftmals antibiotikaresistenten Keimen häufig auftreten (Europa : Hohe Raten von Infekten auf der Intensivstation 2018). Dies widerspricht zunächst einer Studie von Sourrouille et al., welche andeutet, dass eine postoperative Antibiotikagabe gerade bei Hochrisikopatienten, das heißt bei Patienten mit präoperativen endoskopischen Eingriffen, helfen sollte, postoperative infektiöse Komplikationen zu senken (Sourrouille et al. 2013). Dahingegen zeigten Sudo et al., dass die postoperativen infektiösen Komplikationen nicht mit einer präoperativen biliären Drainage korrelieren würden und nur die Antibiotikaempfindlichkeit der Mikroorganismen ausschlaggebend sei (Sudo et al. 2014). Möchte man diese zwei Studien mit dem Ergebnis dieser Arbeit in Einklang bringen, so könnte man die Theorie aufstellen, dass präoperative Gallenwegsdrainagen zu mehr antibiotikaresistenten Keimen in der Gallekultur führen, am ehesten ausgelöst durch die mit der Drainage einhergehende Antibiotikaphylaxe. Dies konnte mithilfe der hier vorliegenden Daten aufgrund fehlender Antibiotigrammen jedoch nicht überprüft werden und sollte bei Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Die Theorie wird dennoch gestützt durch Sudo et al., welche herausfanden, dass die Gallekulturen von Patienten mit vorangegangener präoperativer Gallenwegsdrainage häufig Antibiotikaresistenzen aufzeigen (Sudo et al. 2007). In dieser Studie von Sudo et al. waren zwar nur Resistenzen gegen Cephalosporine der ersten und zweiten Generation sowie gegen Aminopenicilline auffällig, jedoch könnten an der Universitätsmedizin Rostock auch höhergradige Resistenzen auftreten, was weiterhin überprüft werden sollte.

Im Weiteren wurde sich auf die drei häufigsten Antibiotika/-kombinationen, welche intraoperativ gegeben wurden, beschränkt, da alle anderen zu selten vorkamen und damit keine repräsentative Stichzahl abgebildet werden konnte. Als Standard hierfür wurde an der Universitätsmedizin Rostock in knapp 62 % der Fälle Ampicillin zusammen mit Sulbactam verwendet. Aber auch die Kombinationen aus Ciprofloxacin/Metronidazol und Ceftriaxon/Metronidazol wurden in knapp 14 % bzw. 6 % der Fälle gegeben (siehe auch Tabelle 37).

Es fiel auf, dass unter Gaben von Ceftriaxon mit Metronidazol im Vergleich zu den anderen zwei untersuchten Antibiotikakombinationen weniger Pankreasfisteln aufgetreten sind (Tabelle 38). Dieser Zusammenhang zeigt sich jedoch nicht bei der isolierten Betrachtung der benignen

Gruppe, sondern nur bei der isolierten Betrachtung der malignen Gruppe sowie bei Betrachtung der Gesamtpopulation, da bei eben dieser der Anteil der malignen Gruppe stark überwiegt und somit mehr ins Gewicht fällt. Im Gegensatz hierzu konnte, wie zuvor schon beschrieben, nur in der benignen Gruppe ein Zusammenhang zwischen Keimen und einer steigenden Inzidenz von Pankreasfisteln hergestellt werden. Die Ergebnisse sind jedoch nur bedingt miteinander vergleichbar, da zwei unterschiedliche Gesamtpopulationen betrachtet worden sind: für die Antibiotikaauswertung sämtliche 646 Patienten und für die Keimauswertung nur diejenigen Patienten, welche ein Keimwachstum im Abstrich gezeigt hatten. So kann es sein, dass bei Erhöhung der Fallzahlen ein Keim gefunden werden kann, welcher mit Pankreasfisteln assoziiert werden kann und vor allem auf die Kombination aus Ceftriaxon und Metronidazol sensibel ist. Bei Betrachtung der benignen Gruppe scheint die Antibiotikaart diesbezüglich keine Rolle zu spielen. Als mögliche Erklärung hierfür könnten, wie in Kapitel 4.3.2. bereits beschrieben, für diese Komplikation mitverantwortlichen Klebsiellen sein. Diese sind in der Regel entweder sensibel auf alle oben beschriebenen näher untersuchten Antibiotikakombinationen oder aber entwickeln auch nicht selten Resistenzen gegen diese Kombinationen (3-MRGN und 4-MRGN, ESBL-Bildner). Somit werden Klebsiellen nicht von einer bestimmten in dieser Studie eingesetzten Antibiotikaart besser selektiert als durch eine andere (Karow und Lang-Roth 2020).

Auch zeigen sich unter Ciprofloxacin in Kombination mit Metronidazol weniger höhergradige Magenentleerungsstörungen sowie weniger Pneumonien (Tabelle 38), wobei für diese Komplikationen, wie in Kapitel 4.3.2. gezeigt, vor allem Klebsiellen verantwortlich zu sein scheinen. Eine denkbare Ursache ist wieder eine mögliche Resistenzbildung von Klebsiellen gegen beta-lactam-Antibiotika (ESBL). Dies würde erklären warum Ceftriaxon nicht mehr wirksam ist. Weshalb Ciprofloxacin noch besser wirksam ist als die Kombination aus Ampicillin und Sulbactam lässt sich mit dieser Arbeit jedoch nicht erklären. Beide Varianten können bei ESBL noch variabel wirksam sein (Karow und Lang-Roth 2020). Gegebenenfalls gibt es an der Universitätsmedizin Rostock häufiger Resistenzen gegen Ampicillin plus Sulbactam als gegen Ciprofloxacin. Dies müsste in weiteren Studien zu möglichen Resistenzbildungen mittels Antibiogrammen gezeigt werden, da resistente Keime häufiger zu mehr Komplikationen führen (Stecca et al. 2020).

6. Zusammenfassung

Wie in vielen vorhergehenden Studien schon erkannt, konnte mit dieser Arbeit gezeigt werden, dass es auch an der Universität Rostock in der Pankreaschirurgie häufig zu verschiedensten postoperativen Komplikationen kommt, wobei auch hier eine Komplikation, wie in der Literatur schon beschrieben, oft mit weiteren Komplikationen einhergeht. Gerade daher ist es wichtig präventiv eingreifen zu können, um die Patientenversorgung zu verbessern und die Kosten zu senken.

In Übereinstimmung mit der gängigen Literatur konnte aufgezeigt werden, dass eine präoperative Gallenwegsdrainage mit einer Zunahme positiver Gallekulturen einhergeht und polymikrobielles Wachstum fördert. Ebenso konnte mit dieser Arbeit gezeigt werden, dass ein Keimbefund in den Gallenwegen mit mehr Komplikationen und mit mehr schwerwiegenden Komplikationen (Clavien-Dindo $\geq 3b$) assoziiert ist. Auch wurden Hinweise dafür gefunden, dass ein polymikrobielles Wachstum in den Gallenwegen häufiger zu Komplikationen führt als ein monomikrobielles Wachstum, was in weiteren Studien untersucht werden sollte. In Zusammenschau dieser Ergebnisse kann schlussgefolgert werden, dass die Indikation zu einer präoperativen Gallenwegsdrainage sehr sorgfältig gestellt werden sollte, um die Komplikationsrate bzw. die Schwere der Komplikationen niedrig zu halten.

Bei nur dünner aktueller Datenlage über bestimmte Keime und deren Assoziation mit bestimmten Komplikationen wurde dahingehend versucht Zusammenhänge spezifisch für die Universitätsmedizin Rostock zu finden, um gegebenenfalls gezielter therapieren bzw. präventiv eingreifen zu können. Dabei fiel auf, dass es sich vor allem um die physiologische Standortflora des Darms wie etwa Klebsiellen, Enterokokken und Proteus handelte, welche häufig statistisch signifikant mit bestimmten Komplikationen assoziiert werden konnte. Diese scheint daher eine weitergehende Bedeutung zu haben. Bei weiterer Differenzierung der Operationsindikation in maligne und benigne Indikation, zeigten sich in der malignen Gruppe vor allem Proteus und Enterokokken statistisch signifikant mit Komplikationen assoziiert. Im Gegensatz hierzu waren es in der benignen Gruppe vor allem Enterokokken und Klebsiellen, die mit Komplikationen assoziiert werden konnten. Sehr auffallend war zudem, dass Proteus und Candida nur in der malignen Gruppe mit Komplikationen statistisch signifikant assoziiert waren sowie Staphylokokken nur in der benignen Gruppe. Dies verdeutlicht bei Betrachtung solcher Zusammenhänge die Notwendigkeit das Gesamtkollektiv in verschiedene Untergruppen bezüglich der Operationsindikation zu unterteilen.

Limitiert wird diese Beobachtung jedoch dadurch, dass in den durchgeführten Revisionsoperationen nur in der Hälfte der Fälle die gleichen Keime wie in den Gallekulturen der primären Operationen gefunden wurden. Dies lässt darauf schließen, dass der Vorhersagewert der Gallekultur nicht ausreichend ist und/oder weitere uns noch unbekannte Faktoren mit hineinspielen. Aufgrund des geringen Patientenkollektivs der Revisionsoperationen im Gegensatz zu den primären Operationen, sollte dies jedoch weiter untersucht werden. Auch die Tatsache, dass zwischen den zwei Untergruppen häufig verschiedene Keime mit der gleichen Komplikation assoziiert werden konnten zeigt, dass die Keime scheinbar nicht spezifisch für eine oder mehrere Komplikationen sind.

Weitere Limitationen ergeben sich dadurch, dass einzelne Keime in Gruppen wie zum Beispiel „Streptokokken“ oder „Staphylokokken“ zusammengefasst wurden und sich innerhalb einer Gruppe mehr oder weniger stark pathogene Keime finden können. In zukünftigen Studien sollte daher eine genauere Aufschlüsselung der einzelnen Keime erfolgen. Ebenfalls nicht beachtet wurde die Möglichkeit falsch negativer steriler Befunde in der Gallenkultur.

Eine primär postoperative Antibiotikatherapie wurde vor allem bei Patienten eingeleitet, welche postoperativ intensivmedizinisch betreut werden mussten oder präoperativ eine Gallenwegsdrainage erhalten hatten. Bei diesen Patienten konnte ein vermehrtes Auftreten infektiöser Komplikationen wie Pankreasfisteln, Sepsis, Pankreatitiden oder Wundinfekte festgestellt werden. Dies mag zum einen an intensivmedizinischen Aufenthalten liegen, welche für infektiöse Komplikationen prädestinieren, zum anderen konnte jedoch auch die Theorie aufgestellt werden, dass eine die präoperative Gallenwegsdrainage begleitende Antibiotikaprophylaxe zu mehr resistenten Keimen und damit einer Unwirksamkeit der Standardantibiotikatherapie führen kann. Dies sollte in weiteren Studien mithilfe von Resistogrammen geprüft werden, welche in dieser Studie nicht vorlagen.

Zuletzt konnte noch gezeigt werden, dass eine intraoperative Gabe von Ceftriaxon mit Metronidazol mit einer verminderten Rate an Pankreasfisteln und eine intraoperative Gabe von Ciprofloxacin mit Metronidazol mit einer verminderten Rate an Magenentleerungsstörungen assoziiert waren. Dies traf jedoch nur für die Betrachtung der Gesamtpopulation und der malignen Gruppe zu, jedoch nicht für die benigne Gruppe. In dieser wiederum zeigten sich keinerlei statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den gegebenen Antibiotika und postoperativen Komplikationen. Mittels Resistogrammen sollte diesbezüglich die Wirkung der Antibiotika auf bestimmte Keime geprüft werden, da das Auftreten antibiotikaresistenter Keime für dieses Phänomen mitverantwortlich sein könnte.

7. Literaturverzeichnis

- Akgul, Ozgur; Merath, Katuscha; Mehta, Rittal; Hyer, J. Madison; Chakedis, Jeffery; Wiemann, Brianne et al. (2019): Postoperative Pancreatic Fistula Following Pancreaticoduodenectomy-Stratification of Patient Risk. In: *J Gastrointest Surg* 23 (9), S. 1817–1824. DOI: 10.1007/s11605-018-4045-x.
- Arastéh, Keikawus; Baenkler, Hanns-Wolf; Bieber, Christiane; Brandt, Roland; Chatterjee, Tushar; Dill, Thorsten; Löwe, Bernd (2018): Innere Medizin. 4., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).
- Asbun, Horacio J.; Stauffer, John A. (2012): Laparoscopic vs open pancreaticoduodenectomy: overall outcomes and severity of complications using the Accordion Severity Grading System. In: *Journal of the American College of Surgeons* 215 (6), S. 810–819. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.006.
- Augenstein, Vedra A.; Reuter, Nathan P.; Bower, Matthew R.; McMasters, Kelly M.; Scoggins, Charles R.; Martin, Robert C. G. (2010): Bile cultures: a guide to infectious complications after pancreaticoduodenectomy. In: *Journal of surgical oncology* 102 (5), S. 478–481. DOI: 10.1002/jso.21612.
- Ballehaninna, Umashankar K.; Chamberlain, Ronald S. (2012): The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. In: *Journal of Gastrointestinal Oncology* 3 (2), S. 105–119. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.021.
- Bassi, Claudio; Dervenis, Christos; Butturini, Giovanni; Fingerhut, Abe; Yeo, Charles; Izbicki, Jakob et al. (2005): Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. In: *Surgery* 138 (1), S. 8–13. DOI: 10.1016/j.surg.2005.05.001.
- Bassi, Claudio; Marchegiani, Giovanni; Dervenis, Christos; Sarr, Micheal; Abu Hilal, Mohammad; Adham, Mustapha et al. (2017): The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. In: *Surgery* 161 (3), S. 584–591. DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.014.
- Bell, Richard; Pandanaboyana, Sanjay; Shah, Nehal; Bartlett, Adam; Windsor, John A.; Smith, Andrew M. (2015): Meta-analysis of antecolic versus retrocolic gastric reconstruction after a pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. In: *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 17 (3), S. 202–208. DOI: 10.1111/hpb.12344.
- Bilgiç, Çağrı; Keske, Şiran; Sobutay, Erman; Can, Uğur; Zenger, Serkan; Gürbüz, Bülent et al. (2020): Surgical site infections after pancreaticoduodenectomy: Preoperative biliary system interventions and antimicrobial prophylaxis. In: *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 95, S. 148–152. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.005.
- Birth, Matthias; Ittel, T. H.; Pereira, P. L. (Hg.) (2010): Hepatobiliäre und Pankreastumoren. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Bolliger, M.; Kroehnert, J-A; Molineus, F.; Kandioler, D.; Schindl, M.; Riss, P. (2018): Experiences with the standardized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients. In: *European Surgery* 50 (6), S. 256–261. DOI: 10.1007/s10353-018-0551-z.
- Cameron, John L.; Riall, Taylor S.; Coleman, JoAnn; Belcher, Kenneth A. (2006): One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. In: *Annals of surgery* 244 (1), S. 10–15. DOI: 10.1097/01.sla.0000217673.04165.ea.
- Cammann, Sebastian; Timrott, Kai; Vonberg, Ralf-Peter; Vondran, Florian W. R.; Schrem, Harald; Suerbaum, Sebastian et al. (2016): Cholangitis in the postoperative course after biliodigestive anastomosis. In: *Langenbecks Arch Surg* 401 (5), S. 715–724. DOI: 10.1007/s00423-016-1450-z.
- Chen, Yinting; Ou, Guangsheng; Lian, Guoda; Luo, Hui; Huang, Kaihong; Huang, Yong (2015): Effect of Preoperative Biliary Drainage on Complications Following Pancreatoduodenectomy: A Meta-Analysis. In: *Medicine* 94 (29), e1199. DOI: 10.1097/MD.0000000000001199.

- Clarke, Thomas B.; Davis, Kimberly M.; Lysenko, Elena S.; Zhou, Alice Y.; Yu, Yimin; Weiser, Jeffrey N. (2010): Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. In: *Nature medicine* 16 (2), S. 228–231. DOI: 10.1038/nm.2087.
- Codivilla A (1986) Rendiconto statistico della sezione chirurgica dell' ospedale d'Imola Anno 1895. I. Galeatti e figlio, 5 pp. 1 Tabl. 8o (1986).
- Cong, Lin; Liu, Qiaofei; Zhang, Ronghua; Cui, Ming; Zhang, Xiang; Gao, Xiang et al. (2018): Tumor size classification of the 8th edition of TNM staging system is superior to that of the 7th edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy. In: *Sci Rep* 8 (1), S. 10383. DOI: 10.1038/s41598-018-28193-4.
- Conroy, Thierry; Hammel, Pascal; Hebbar, Mohamed; Ben Abdelghani, Meher; Wei, Alice C.; Raoul, Jean-Luc et al. (2018): FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. In: *The New England journal of medicine* 379 (25), S. 2395–2406. DOI: 10.1056/NEJMoa1809775.
- Coppola, Alessandro; La Vaccara, Vincenzo; Farolfi, Tommaso; Fiore, Michele; Cascone, Chiara; Ramella, Sara et al. (2021): Different Biliary Microbial Flora Influence Type of Complications after Pancreaticoduodenectomy: A Single Center Retrospective Analysis. In: *Journal of Clinical Medicine* 10 (10). DOI: 10.3390/jcm10102180.
- DeOliveira, Michelle L.; Winter, Jordan M.; Schafer, Markus; Cunningham, Steven C.; Cameron, John L.; Yeo, Charles J.; Clavien, Pierre-Alain (2006): Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. In: *Annals of surgery* 244 (6), 931–7; discussion 937–9. DOI: 10.1097/01.sla.0000246856.03918.9a.
- Dindo, Daniel; Demartines, Nicolas; Clavien, Pierre-Alain (2004): Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. In: *Annals of surgery* 240 (2), S. 205–213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- Dotatoc-Therapie - Klinik für Nuklearmedizin (2022). Online verfügbar unter <https://nuklearmedizin.uk-essen.de/index.php?id=2204>, zuletzt aktualisiert am 02.06.2022, zuletzt geprüft am 01.01.2023.
- Eisenberg, Joshua D.; Rosato, Ernest L.; Lavu, Harish; Yeo, Charles J.; Winter, Jordan M. (2015): Delayed Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy: an Analysis of Risk Factors and Cost. In: *J Gastrointest Surg* 19 (9), S. 1572–1580. DOI: 10.1007/s11605-015-2865-5.
- Europa : Hohe Raten von Infekten auf der Intensivstation (2018). In: *Springer Medizin Verlag GmbH, Ärzte Zeitung*, 08.05.2018. Online verfügbar unter <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Hohe-Raten-von-Infekten-auf-der-Intensivstation-225100.html>, zuletzt geprüft am 01.01.2023.
- Fahlbusch, Tim; Luu, Andreas Minh; Höhn, Philipp; Klinger, Carsten; Werner, Jens; Keck, Tobias et al. (2022): Impact of pylorus preservation on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy-analysis of 5,000 patients based on the German StuDoQ|Pancreas-Registry. In: *Gland Surgery* 11 (1), S. 67–76. DOI: 10.21037/gs-21-645.
- Fong, Zhi Ven; McMillan, Matthew T.; Marchegiani, Giovanni; Sahora, Klaus; Malleo, Giuseppe; Pastena, Matteo de et al. (2016): Discordance Between Perioperative Antibiotic Prophylaxis and Wound Infection Cultures in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. In: *JAMA surgery* 151 (5), S. 432–439. DOI: 10.1001/jamasurg.2015.4510.
- Fortner, J. G. (1973): Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. In: *Surgery* 73 (2), S. 307–320.
- Gagner, M.; Pomp, A. (1994): Laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. In: *Surg Endosc* 8 (5), S. 408–410. DOI: 10.1007/BF00642443.
- Goev, A. A.; Berelavichus, S. V.; Karchakov, S. S.; Galkin, G. V. (2021): Arrozionnye krovotekheniya posle rezektsionnykh vmeshatel'stv na podzheludochnoi zheleze. In: *Khirurgiya* (1), S. 77–82. DOI: 10.17116/hirurgia202101177.

- Goonetilleke, K. S.; Siriwardena, A. K. (2007): Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. In: *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 33 (3), S. 266–270. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.10.004.
- Hackert, T.; Büchler, M. W. (2015): Management der postoperativen Pankreasfistel. In: *Chirurg* 86 (6), S. 519–524. DOI: 10.1007/s00104-015-0003-2.
- Halloran, C. M.; Ghaneh, P.; Bosonnet, L.; Hartley, M. N.; Sutton, R.; Neoptolemos, J. P. (2002): Complications of pancreatic cancer resection. In: *DSU* 19 (2), S. 138–146. DOI: 10.1159/000052029.
- Harrison, Tinsley Randolph; Kasper, Dennis L.; Suttrop, Norbert (2020): *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage. New York, Berlin, Stuttgart: Mc Graw Hill Education; ABW Wissenschaftsverlag; Thieme.
- Hart, Phil A.; Conwell, Darwin L. (2020): Chronic Pancreatitis: Managing a Difficult Disease. In: *The American journal of gastroenterology* 115 (1), S. 49–55. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000421.
- Heckler, Max; Mihaljevic, André L.; Winter, Dominik; Zhou, Zhaoming; Liu, Bing; Tanaka, Masayuki et al. (2020): Escherichia coli Bacterobilia Is Associated with Severe Postoperative Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy. In: *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 24 (8), S. 1802–1808. DOI: 10.1007/s11605-019-04325-7.
- HG Beger (1987): Beger HG, Bittner R (1987) Die duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion. *Chirurg* 58 :1–6. In: *Chirurg* 58, S. 1.
- Hidalgo, Manuel; Cascinu, Stefano; Kleeff, Jörg; Labianca, Roberto; Löhr, J-Matthias; Neoptolemos, John et al. (2015): Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. In: *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 15 (1), S. 8–18. DOI: 10.1016/j.pan.2014.10.001.
- Ho, Choon-Kiat; Kleeff, Jörg; Friess, Helmut; Büchler, Markus W. (2005): Complications of pancreatic surgery. In: *HPB* 7 (2), S. 99–108. DOI: 10.1080/13651820510028936.
- Hof, Herbert; Dörries, Rüdiger (2017): *Medizinische Mikrobiologie*. 540 Abbildungen. Unter Mitarbeit von Gernot Geginat, Dirk Schlüter und Constanze Wendt. 6., unveränderte Auflage. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).
- Hollender, L. F.; Peiper, H.-J. (1988): *Pankreaschirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Die Praxis der Chirurgie).
- Holzer, K. (2014): Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren : Zielgerichtete Diagnostik und Therapie. In: *Chirurg* 85 (8), S. 731–744. DOI: 10.1007/s00104-013-2679-5.
- Ilic, Milena; Ilic, Irena (2016): Epidemiology of pancreatic cancer. In: *World journal of gastroenterology* 22 (44), S. 9694–9705. DOI: 10.3748/wjg.v22.i44.9694.
- Jason R. D'Cruz; Subhasis Misra; Shafeek Shamsudeen (2021): Pancreaticoduodenectomy. In: Jason R. D'Cruz, Subhasis Misra und Shafeek Shamsudeen (Hg.): *StatPearls* [Internet]: StatPearls Publishing. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560747/>.
- Karim, Sherko Abdullah Molah; Abdulla, Karzan Seerwan; Abdulkarim, Qalandar Hussein; Rahim, Fattah Hama (2018): The outcomes and complications of pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure): Cross sectional study. In: *International journal of surgery (London, England)* 52, S. 383–387. DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.01.041.
- Karow, Thomas; Lang-Roth, Ruth (2020): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis : 2021. 29. Auflage. Köln: Thomas Karow.
- Karsten, T. M.; Allema, J. H.; Reinders, M.; van Gulik, T. M.; Wit, L. T. de; Verbeek, P. C. et al. (1996): Preoperative biliary drainage, colonisation of bile and postoperative complications in patients with tumours of the pancreatic head: a retrospective analysis of 241 consecutive patients. In: *The European journal of surgery = Acta chirurgica* 162 (11), S. 881–888. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8956957/>.

Kausch W (1912) Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung Beitr Klin Chir 78 (43): 912 (1912).

Kawaida, Hiromichi; Kono, Hiroshi; Hosomura, Naohiro; Amemiya, Hidetake; Itakura, Jun; Fujii, Hideki; Ichikawa, Daisuke (2019): Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery. In: *World journal of gastroenterology* 25 (28), S. 3722–3737. DOI: 10.3748/wjg.v25.i28.3722.

Kempeneers, M. A.; Issa, Y.; Ali, U. Ahmed; Baron, R. D.; Besselink, M. G.; Büchler, M. et al. (2020): International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis. In: *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 20 (2), S. 149–157. DOI: 10.1016/j.pan.2019.12.005.

Kim, Song Cheol; Kim, Young Hoon; Park, Kwang Min; Lee, Young Ju (2012): Pancreatic cancer surgery: the state of the art. In: *Current drug targets* 13 (6), S. 764–771. DOI: 10.2174/138945012800564185.

Kim, Tae Un; Kim, Suk; Lee, Jun Woo; Woo, Sung Koo; Lee, Tae Hong; Choo, Ki Seok et al. (2008): Ampulla of Vater: comprehensive anatomy, MR imaging of pathologic conditions, and correlation with endoscopy. In: *European Journal of Radiology* 66 (1), S. 48–64. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.04.005.

Kiriyama, Seiki; Kozaka, Kazuto; Takada, Tadahiro; Strasberg, Steven M.; Pitt, Henry A.; Gabata, Toshifumi et al. (2018): Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). In: *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 25 (1), S. 17–30. DOI: 10.1002/jhbp.512.

Kleeff, Jorg; Whitcomb, David C.; Shimosegawa, Tooru; Esposito, Irene; Lerch, Markus M.; Gress, Thomas et al. (2017): Chronic pancreatitis. In: *Nature reviews. Disease primers* 3, S. 17060. DOI: 10.1038/nrdp.2017.60.

Kleeff, Jörg; Diener, Markus K.; Z'graggen, Kaspar; Hinz, Ulf; Wagner, Markus; Bachmann, Jeannine et al. (2007): Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. In: *Annals of surgery* 245 (4), S. 573–582. DOI: 10.1097/01.sla.0000251438.43135.fb.

Krebs - Bauchspeicheldrüsenkrebs (2022). Online verfügbar unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html, zuletzt aktualisiert am 30.09.2022, zuletzt geprüft am 01.01.2023.

Krüger, Colin Markus; Adam, Ulrich; Adam, Thomas; Kramer, Axel; Heidecke, Claus D.; Makowiec, Frank; Riediger, Hartwig (2019): Bacterobilia in pancreatic surgery-conclusions for perioperative antibiotic prophylaxis. In: *World journal of gastroenterology* 25 (41), S. 6238–6247. DOI: 10.3748/wjg.v25.i41.6238.

Lew, Daniel; Afghani, Elham; Pandol, Stephen (2017): Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment. In: *Digestive diseases and sciences* 62 (7), S. 1702–1712. DOI: 10.1007/s10620-017-4602-2.

Limongelli, Paolo; Pai, Madhava; Bansi, Dev; Thiallinagram, Andrew; Tait, Paul; Jackson, James et al. (2007): Correlation between preoperative biliary drainage, bile duct contamination, and postoperative outcomes for pancreatic surgery. In: *Surgery* 142 (3), S. 313–318. DOI: 10.1016/j.surg.2007.04.022.

Ma, Zu-Yi; Gong, Yuan-Feng; Zhuang, Hong-Kai; Zhou, Zi-Xuan; Huang, Shan-Zhou; Zou, Yi-Ping et al. (2020): Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management. In: *World journal of gastroenterology* 26 (19), S. 2305–2322. DOI: 10.3748/wjg.v26.i19.2305.

Maatman, Thomas K.; Weber, Daniel J.; Qureshi, Beenish; Ceppa, Eugene P.; Nakeeb, Attila; Schmidt, C. Max et al. (2020): Does the Microbiology of Bactibilia Drive Postoperative Complications After Pancreatoduodenectomy? In: *J Gastrointest Surg* 24 (11), S. 2544–2550. DOI: 10.1007/s11605-019-04432-5.

Maier, S.; Körner, P.; Diedrich, S.; Kramer, A.; Heidecke, C-D (2011): Definition und Management der Wundinfektion. In: *Chirurg* 82 (3), S. 235–241. DOI: 10.1007/s00104-010-2012-5.

Majumder, Shounak; Chari, Suresh T. (2016): Chronic pancreatitis. In: *The Lancet* 387 (10031), S. 1957–1966. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00097-0.

- Maxwell, Daniel W.; Jajja, Mohammad Raheel; Ferez-Pinzon, Anyul; Pouch, Stephanie M.; Cardona, Kenneth; Kooby, David A. et al. (2020): Bile cultures are poor predictors of antibiotic resistance in postoperative infections following pancreaticoduodenectomy. In: *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 22 (7), S. 969–978. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.10.016.
- McGuigan, Andrew; Kelly, Paul; Turkington, Richard C.; Jones, Claire; Coleman, Helen G.; McCain, R. Stephen (2018): Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. In: *World journal of gastroenterology* 24 (43), S. 4846–4861. DOI: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.
- Mirrielees, Jennifer A.; Weber, Sharon M.; Abbott, Daniel E.; Greenberg, Caprice C.; Minter, Rebecca M.; Scarborough, John E. (2020): Pancreatic Fistula and Delayed Gastric Emptying Are the Highest-Impact Complications After Whipple. In: *The Journal of surgical research* 250, S. 80–87. DOI: 10.1016/j.jss.2019.12.041.
- Mischinger, Hans-Jörg; Werkgartner, Georg; Kornprat, Peter; Marsoner, Katharina; Wagner, Doris; Cerwenka, Herwig; Bacher, Heinz (2018): Komplikationen in der Pankreaschirurgie. In: *Wien klin Mag* 21 (3), S. 98–107. DOI: 10.1007/s00740-018-0226-1.
- Mizrahi, Jonathan D.; Surana, Rishi; Valle, Juan W.; Shroff, Rachna T. (2020): Pancreatic cancer. In: *The Lancet* 395 (10242), S. 2008–2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
- Mobley, Harry L. T. (2019): *Proteus mirabilis* Overview. In: *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 2021, S. 1–4. DOI: 10.1007/978-1-4939-9601-8_1.
- Mpilla, Gabriel Benyomo; Philip, Philip Agop; El-Rayes, Bassel; Azmi, Asfar Sohail (2020): Pancreatic neuroendocrine tumors: Therapeutic challenges and research limitations. In: *World journal of gastroenterology* 26 (28), S. 4036–4054. DOI: 10.3748/wjg.v26.i28.4036.
- Mungroop, Timothy H.; Klompmaker, Sjors; Wellner, Ulrich F.; Steyerberg, Ewout W.; Coratti, Andrea; D'Hondt, Mathieu et al. (2021): Updated Alternative Fistula Risk Score (ua-FRS) to Include Minimally Invasive Pancreatoduodenectomy: Pan-European Validation. In: *Annals of surgery* 273 (2), S. 334–340. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003234.
- Müssle, Benjamin; Hempel, Sebastian; Kahlert, Christoph; Distler, Marius; Weitz, Jürgen; Welsch, Thilo (2018): Prognostic Impact of Bacterobilia on Morbidity and Postoperative Management After Pancreatoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *World J Surg* 42 (9), S. 2951–2962. DOI: 10.1007/s00268-018-4546-5.
- N Bozemann (1882): Bozemann N (1882) Removal of a cyst of the pancreas weighing twenty and one half pounds. *Med. Rec* 1882; 21:46. In: *Rec* 21, S. 46.
- Nakamura, Masafumi; Wakabayashi, Go; Miyasaka, Yoshihiro; Tanaka, Masao; Morikawa, Takanori; Unno, Michiaki et al. (2015): Multicenter comparative study of laparoscopic and open distal pancreatectomy using propensity score-matching. In: *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 22 (10), S. 731–736. DOI: 10.1002/jhbp.268.
- Neoptolemos, John P.; Palmer, Daniel H.; Ghaneh, Paula; Psarelli, Eftychia E.; Valle, Juan W.; Halloran, Christopher M. et al. (2017): Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. In: *The Lancet* 389 (10073), S. 1011–1024. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6.
- Ohgi, Katsuhisa; Sugiura, Teichi; Yamamoto, Yusuke; Okamura, Yukiyasu; Ito, Takaaki; Uesaka, Katsuhiko (2016): Bacterobilia may trigger the development and severity of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. In: *Surgery* 160 (3), S. 725–730. DOI: 10.1016/j.surg.2016.03.032.
- Okano, K.; Hirao, T.; Unno, M.; Fujii, T.; Yoshitomi, H.; Suzuki, S. et al. (2015): Postoperative infectious complications after pancreatic resection. In: *The British journal of surgery* 102 (12), S. 1551–1560. DOI: 10.1002/bjs.9919.

- Okano, Keiichi; Suzuki, Yasuyuki (2019): Influence of bile contamination for patients who undergo pancreaticoduodenectomy after biliary drainage. In: *World journal of gastroenterology* 25 (47), S. 6847–6856. DOI: 10.3748/wjg.v25.i47.6847.
- Peng, Yun-Peng; Zhu, Xiao-Le; Yin, Ling-Di; Zhu, Yi; Wei, Ji-Shu; Wu, Jun-Li; Miao, Yi (2017): Risk factors of postoperative pancreatic fistula in patients after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis. In: *Scientific reports* 7 (1), S. 185. DOI: 10.1038/s41598-017-00311-8.
- Sabol, M.; Donat, R.; Dyttert, D.; Reken, V.; Sintal, D.; Palaj, J.; Durdik, S. (2020): Postoperative pancreatic fistula after pancreatic resection. In: *Bratislavske lekárske listy* 121 (8), S. 541–546. DOI: 10.4149/BLL_2020_090.
- Sahora, Klaus; Morales-Oyarvide, Vicente; Ferrone, Cristina; Fong, Zhi Ven; Warshaw, Andrew L.; Lillemoe, Keith D.; Fernández-del Castillo, Carlos (2016): Preoperative biliary drainage does not increase major complications in pancreaticoduodenectomy: a large single center experience from the Massachusetts General Hospital. In: *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 23 (3), S. 181–187. DOI: 10.1002/jhbp.322.
- Sato, Asahi; Masui, Toshihiko; Nakano, Kenzo; Sankoda, Nao; Anazawa, Takayuki; Takaori, Kyoichi et al. (2017): Abdominal contamination with *Candida albicans* after pancreaticoduodenectomy is related to hemorrhage associated with pancreatic fistulas. In: *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 17 (3), S. 484–489. DOI: 10.1016/j.pan.2017.03.007.
- Sauvanet, A. (2008): Complications chirurgicales des pancréatectomies. In: *Journal de chirurgie* 145 (2), S. 103–114. DOI: 10.1016/s0021-7697(08)73718-9.
- Shogan, Benjamin D.; Belogortseva, Natalia; Luong, Preston M.; Zaborin, Alexander; Lax, Simon; Bethel, Cindy et al. (2015): Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak. In: *Science translational medicine* 7 (286), 286ra68. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010658.
- Siewert, Jörg R.; Stein, Hubert J. (2012): Chirurgie. Mit integriertem Fallquiz. 9., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch).
- Sivaraj, Sivanpillay Mahadevan; Vimalraj, Velayutham; Saravanaboopathy, Palanichamy; Rajendran, Shanmugasundaram; Jeswanth, Sathyanesan; Ravichandran, Palaniappan et al. (2010): Is bactibilia a predictor of poor outcome of pancreaticoduodenectomy? In: *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPDI* 9 (1), S. 65–68.
- Sokal, A.; Sauvanet, A.; Fantin, B.; Lastours, V. de (2019): Acute cholangitis: Diagnosis and management. In: *Journal of Visceral Surgery* 156 (6), S. 515–525. DOI: 10.1016/j.jvisc.2019.05.007.
- Sourrouille, Isabelle; Gaujoux, Sebastien; Lacave, Guillaume; Bert, François; Dokmak, Safi; Belghiti, Jacques et al. (2013): Five days of postoperative antimicrobial therapy decreases infectious complications following pancreaticoduodenectomy in patients at risk for bile contamination. In: *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 15 (6), S. 473–480. DOI: 10.1111/hpb.12012.
- Specht, G.; Stinshoff, K. (2001): Walther Kausch (1867-1928) und seine Bedeutung für die Pankreaschirurgie. In: *Zentralblatt für Chirurgie* 126 (6), S. 479–481. DOI: 10.1055/s-2001-14772.
- Statistisches Bundesamt (2022): Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebs. Online verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-krebs-insgesamt.html>, zuletzt aktualisiert am 16.12.2022, zuletzt geprüft am 01.01.2023.
- Stecca, Tommaso; Nistri, Cristina; Pauletti, Bruno; Greco, Alessandra; Di Giacomo, Adriana; Caratozzolo, Ezio et al. (2020): Bacteriobilia resistance to antibiotic prophylaxis increases morbidity after pancreaticoduodenectomy: a monocentric retrospective study of 128 patients. In: *Updates in surgery* 72 (4), S. 1073–1080. DOI: 10.1007/s13304-020-00772-z.
- Sudo, Takeshi; Murakami, Yoshiaki; Uemura, Kenichiro; Hashimoto, Yasushi; Kondo, Naru; Nakagawa, Naoya et al. (2014): Perioperative antibiotics covering bile contamination prevent abdominal infectious complications after pancreatoduodenectomy in patients with preoperative biliary drainage. In: *World journal of surgery* 38 (11), S. 2952–2959. DOI: 10.1007/s00268-014-2688-7.

- Sudo, Takeshi; Murakami, Yoshiaki; Uemura, Kenichiro; Hayashidani, Yasuo; Hashimoto, Yasushi; Ohge, Hiroki; Sueda, Taijiro (2007): Specific antibiotic prophylaxis based on bile cultures is required to prevent postoperative infectious complications in pancreatoduodenectomy patients who have undergone preoperative biliary drainage. In: *World J Surg* 31 (11), S. 2230–2235. DOI: 10.1007/s00268-007-9210-4.
- Suragul, Wikran; Rungsakulkij, Narongsak; Vassanasiri, Watoo; Tangtawee, Pongsatorn; Muangkaew, Paramin; Mingphruehdi, Somkit; Aeesoa, Suraida (2020): Predictors of surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. In: *BMC Gastroenterology* 20 (1), S. 201. DOI: 10.1186/s12876-020-01350-8.
- Tabchouri, Nicolas; Bouquot, Morgane; Hermend, Hélène; Benoit, Olivier; Loiseau, Jean-Christophe; Dokmak, Safi et al. (2021): A Novel Pancreatic Fistula Risk Score Including Preoperative Radiation Therapy in Pancreatic Cancer Patients. In: *J Gastrointest Surg* 25 (4), S. 991–1000. DOI: 10.1007/s11605-020-04600-y.
- Tang, Bingjun; Lin, Ziyang; Ma, Yongsu; Zhang, Aoran; Liu, Weikang; Zhang, Jixin et al. (2021): A modified alternative fistula risk score (a-FRS) obtained from the computed tomography enhancement pattern of the pancreatic parenchyma predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. In: *HPB* 23 (11), S. 1759–1766. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.04.015.
- Traverso, L. W.; Longmire, W. P. (1980): Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy a follow-up evaluation. In: *Annals of surgery* 192 (3), S. 306–310. DOI: 10.1097/00000658-198009000-00005.
- van Hilst, Jony; Rooij, Thijs de; Bosscha, Koop; Brinkman, David J.; van Dieren, Susan; Dijkgraaf, Marcel G. et al. (2019): Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. In: *The lancet. Gastroenterology & hepatology* 4 (3), S. 199–207. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30004-4.
- Versteijne, Eva; Suker, Mustafa; Groothuis, Karin; Akkermans-Vogelaar, Janine M.; Besselink, Marc G.; Bonsing, Bert A. et al. (2020): Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 38 (16), S. 1763–1773. DOI: 10.1200/JCO.19.02274.
- Vicente, Emilio; Quijano, Yolanda; Ielpo, Benedetto; Duran, Hipolito; Diaz, Eduardo; Fabra, Isabel et al. (2017): Role of robotic-assisted pancreatic surgery: lessons learned from our initial experience. In: *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT* 16 (6), S. 652–658. DOI: 10.1016/S1499-3872(17)60054-7.
- Wada, Keita; Takada, Tadahiro; Kawarada, Yoshifumi; Nimura, Yuji; Miura, Fumihiko; Yoshida, Masahiro et al. (2007): Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. In: *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 14 (1), S. 52–58. DOI: 10.1007/s00534-006-1156-7.
- Wente, Moritz N.; Bassi, Claudio; Dervenis, Christos; Fingerhut, Abe; Gouma, Dirk J.; Izbicki, Jakob R. et al. (2007a): Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). In: *Surgery* 142 (5), S. 761–768. DOI: 10.1016/j.surg.2007.05.005.
- Wente, Moritz N.; Veit, Johannes A.; Bassi, Claudio; Dervenis, Christos; Fingerhut, Abe; Gouma, Dirk J. et al. (2007b): Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. In: *Surgery* 142 (1), S. 20–25. DOI: 10.1016/j.surg.2007.02.001.
- Whipple, A. O.; Parsons, W. B.; Mullins, C. R. (1935): TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER. In: *Annals of surgery* 102 (4), S. 763–779. DOI: 10.1097/00000658-193510000-00023.
- Wolff, H. (2010): Geschichte der Tumorchirurgie des Pankreas. In: Matthias Birth, T. H. Ittel und P. L. Pereira (Hg.): *Hepatobiliäre und Pankreastumoren*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, S. 244–249.
- Yang, P. Y.; Huang, C. C.; Leu, H. S.; Chiang, P. C.; Wu, T. L.; Tsao, T. C. (2001): Klebsiella pneumoniae bacteremia: community-acquired vs. nosocomial infections. In: *Chang Gung medical journal* 24 (11), S. 688–696.
- Yang, Yifei; Fu, Xu; Cai, Zhenghua; Qiu, Yudong; Mao, Liang (2021): The Occurrence of Klebsiella pneumoniae in Drainage Fluid After Pancreaticoduodenectomy: Risk Factors and Clinical Impacts. In: *Frontiers in Microbiology* 12, S. 763296. DOI: 10.3389/fmicb.2021.763296.

Zhang, Jia-Yu; Huang, Jia; Zhao, Su-Ya; Liu, Xin; Xiong, Zhen-Cheng; Yang, Zhi-Ying (2021): Risk Factors and a New Prediction Model for Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy. In: *Risk Management and Healthcare Policy* 14, S. 1897–1906. DOI: 10.2147/RMHP.S305332.

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 – Altersverteilung je nach Operationsindikation	25
Abbildung 2 – Geschlechterverteilung in % je nach Operationsindikation	25
Abbildung 3 – Häufigkeit eines Keimnachweises in Abhängigkeit einer durchgeführten präoperativen Gallendrainage	27
Abbildung 4 – Anzahl der Patienten mit bzw. ohne postoperative Komplikation in Abhängigkeit eines Keimnachweises in den Gallenwegen bzw. eines durchgeführten Gallenabstrichs	30
Abbildung 5 – Absolute Häufigkeiten schwerwiegender bzw. leichter Komplikationen jeweils in Abhängigkeit eines Keimnachweises in den Gallenwegen (GB+) bzw. eines fehlenden Nachweises (GB-)	31
Abbildung 6 – Häufigkeiten verschiedener Komplikationen jeweils in Abhängigkeit eines Keimnachweises in den Gallenwegen (GB+) bzw. eines fehlenden Nachweises (GB-)	32
Abbildung 7 – Absolute Auftretenshäufigkeit n von Pankreasfisteln in Abhängigkeit eines Keimnachweises in den Gallenwegen (GB+) bzw. eines fehlenden Nachweises (GB-)	33
Abbildung 8 – Prozentuale Auftretenshäufigkeit einer Pankreasfistel in Abhängigkeit eines bestimmten mikrobio-logischen Befunds im Gallenabstrich	35
Abbildung 9 – Prozentuale Auftretenshäufigkeit einer Pankreasfistel in Abhängigkeit eines bestimmten mikrobio-logischen Befunds in den Gallenwegen und der Operationsindikation	37
Abbildung 10 – Häufigkeit in Prozent für das Auftreten einer Komplikation in Abhängigkeit einer möglichen gleichzeitig auftretenden Pankreasfistel	44
Abbildung 11 – Absolute Auftretenshäufigkeit einer Komplikation bei gleichzeitigem Auftreten einer Pankreasfistel in Abhängigkeit des Fistel-Grades (p jeweils < 0,05)	45
Abbildung 12 – Häufigkeiten postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit einer postoperativen primären Antibiotikagabe	54
Tabelle 1 – Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms - UICC 2016 (modifiziert nach Cong et al. 2018)	7
Tabelle 2 – Einteilung der Pankreasfisteln nach der „International Study Group of Pancreatic Surgery“ (Bassi et al. 2017)	14
Tabelle 3 – Tokyo Guidelines zur Diagnose der Cholangitis; modifiziert nach Sokal und Kiriya (Sokal et al. 2019; Kiriya et al. 2018)	16
Tabelle 4 – Einteilung postoperativer Blutungen nach der „International Study Group of Pancreatic Surgery“ (Wente et al. 2007)	18
Tabelle 5 – Einteilung der verzögerten Magenentleerung nach der „International Study Group of Pancreatic Surgery“ (Wente et al. 2007a)	19
Tabelle 6 – Einteilung postoperativer Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation (Dindo et al. 2004)	20
Tabelle 7 – Indikationen und Häufigkeiten zur Pankreas(teil)resektion	24
Tabelle 8 – Anzahl Abstriche mit verschieden nachweisbarer Anzahl an Keimen in den Gallenwegen in Abhängigkeit einer präoperativen Drainage	27
Tabelle 9 – Auftretenshäufigkeit verschiedener Keime; Anzahl n = Auftreten bei n Patienten (Referenz 420 Patienten mit Gallenabstriche)	28
Tabelle 10 – Absolute Auftretenshäufigkeit verschiedener Keime in Bezug zur präoperativen Gallendrainage ..	28
Tabelle 11 – Häufigkeiten postoperativer Komplikationen	29
Tabelle 12 – Auftretenshäufigkeit n eines Keimes in Bezug zur Schwere der Komplikation	34
Tabelle 13 – Auftretenshäufigkeit eines Keimes im Gallenabstrich in Abhängigkeit des Auftretens von Pankreasfisteln	35
Tabelle 14 – Auftretenshäufigkeit einer bestimmten Keimkombination im Gallenabstrich in Abhängigkeit des Auftretens von Pankreasfisteln bei verschiedenen Operationsindikationen	36
Tabelle 15 – Auftretenshäufigkeit von Klebsiella in Abhängigkeit des Auftretens einer postoperativen Magenentleerungsstörung bzw. in Abhängigkeit des Grades einer postoperativen Magenentleerungsstörung	37

Tabelle 16 – Auftretenshäufigkeit von Klebsiellen in Abhängigkeit des Auftretens einer Pneumonie	38
Tabelle 17 – Auftretenshäufigkeit eines Keimes in Abhängigkeit des Auftretens einer postoperativen Blutung ..	38
Tabelle 18 – Auftretenshäufigkeit von Proteus in Abhängigkeit des Auftretens von Wundinfekten innerhalb der malignen Gruppe.....	39
Tabelle 19 – Auftretenshäufigkeit von Staphylokokken in Abhängigkeit des Auftretens von Wundinfekten innerhalb der benignen Gruppe	39
Tabelle 20 – Auftretenshäufigkeit bestimmter Keimpaare in Abhängigkeit des Auftretens bestimmter postoperativer Komplikationen	40
Tabelle 21 – Auftretenshäufigkeit bestimmter Keimpaare in Abhängigkeit des Auftretens von Magenentleerungsstörungen	41
Tabelle 22 – Auftretenshäufigkeit bestimmter Keimpaare bei Auftreten einer Magenentleerungsstörung in Abhängigkeit der Schwere dieser.....	41
Tabelle 23 – Auftretenshäufigkeit bestimmter Keimpaare in Abhängigkeit des Auftretens bestimmter postoperativer Komplikationen bei alleiniger Betrachtung der benignen Gruppe	42
Tabelle 24 – Auftretenshäufigkeit bestimmter Keimpaare in Abhängigkeit des Auftretens bestimmter postoperative Komplikationen bei alleiniger Betrachtung der malignen Gruppe	43
Tabelle 25 – Häufigkeit des Auftretens einer Magenentleerungsstörung in Abhängigkeit vom gleichzeitigen Auftreten einer Pankreasfistel und deren Unterteilungen in verschiedenen schweren Grade.....	45
Tabelle 26 – Auftretenshäufigkeit einer Pankreasfistel in Abhängigkeit vom gleichzeitigen Auftreten postoperativer Blutungen	46
Tabelle 27 – Auftretenshäufigkeit postoperativer Blutungen in Bezug zum gleichzeitigen Auftreten anderer Komplikationen.....	46
Tabelle 28 – Auftretenshäufigkeit der verzögerten Magenentleerung (DGE) in Bezug zum gleichzeitigen Auftreten anderer Komplikationen.....	47
Tabelle 29 – Auftretenshäufigkeit abdomineller Komplikationen in Abhängigkeit des Auftretens einer verzögerten Magenentleerung (DGE)	47
Tabelle 30 – Zusammenfassung der statistisch signifikanten Zusammenhänge von Keimen/Keimpaaren zu Komplikationen in Abhängigkeit der Operationsindikation (p jeweils $< 0,05$)	48
Tabelle 31 – Absolute und relative Häufigkeiten verschiedener Indikationen zur Revisionsoperation	49
Tabelle 32 – Vergleich zwischen dem Ergebnis des Abstrichs während der Revisionsoperation mit dem Gallenabstrich während der primären Operation	50
Tabelle 33 – Auftretenshäufigkeit von Streptokokken während der Revisionsoperation bei Auftreten eines Abszesses, welcher eine Indikation für die Revisionsoperation darstellte	50
Tabelle 34 – Auftretenshäufigkeit einzelner Keime bei der Revisionsoperation in Abhängigkeit der Komplikation, welche eine Indikation für die Revisionsoperation darstellte.....	51
Tabelle 35 – Auftretenshäufigkeit einzelner Keime bei der Revisionsoperation in Abhängigkeit der Komplikation, welche die alleinige Indikation für die Revisionsoperation darstellte.....	53
Tabelle 36 – Häufigkeiten bezüglich der Befunde der Gallenabstriche während der Operation in Abhängigkeit einer präoperativen Antibiotikagabe	54
Tabelle 37 – Absolute und relative Häufigkeit intraoperativ verwendeter Antibiotika und deren Kombinationen	55
Tabelle 38 – Häufigkeit bestimmter postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit des intraoperativ verwendeten Antibiotikums	56

9. Erhebungsbogen

lfd. Nr.:

--	--	--	--	--

Stammdaten:

Name:

Vorname:

Adresse:.....Tel.:.....

Geburtsdatum:

--	--	--	--	--	--	--	--

Alter:

--	--	--

 Jahre

Geschlecht:

--

 1:männlich 2:weiblich

Verlaufsform:

--

- 1: Pankreasmalignom
- 2: Papillen-/periampulläres Ca / Adenom / TU
- 3: Gallengangs Ca
- 4: Chronische Pankreatitis
- 11: sonstige.....

Hausarzt:.....

HA Adresse:.....Tel.:.....

Zuweisendes KKH:.....

KKH Adresse:.....Tel.:.....

Anamnese:

Ätiologie:

--	--

 für CP und NP, entfällt für Ca's

- 1: Alkohol 5: Postoperativ;
- 2: Gallensteine 6: Idiopathisch
- 3: ERCP 7: Viral
- 4: Trauma 99: f.A.
- 11: Sonstige:.....

Aufnahmedatum:

--	--	--	--	--	--	--	--

Erkrankungsbeginn:

--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--

Dauer der Schmerzanamnese in Wochen
bis zur stationären Aufnahme

	Ja	Nein	f.A.
Vorbehandlung:	☐	☐	☐
VB konservativ:	☐	☐	☐

Dauer der konserv. VB

--	--	--

 Tage

	Ja	Nein	f.A.
VB interventionell:	☐	☐	☐

Datum der IV:

--	--

--	--

--	--	--	--

Art der Intervention:

--	--

01:ERCP; 02:ERCP+EPT; 03:ERCP+Stent; 04:ERCP+EPT+Stent; 05:PTCD; 99:f.A.

11:Sonstige:.....

Stentwechsel:

--	--

 Anzahl der Stentwechsel

	Ja	Nein	f.A.
Radio/Chemotherapie:	☐	☐	☐

Dauer der R/CX:

--	--

 Wochen

Response nach R/CX:

--	--

 Wochen

0:no response; 01:no change; 02:partielle Response; 03:komplette Response;
99: f.A.

Beschreibung der R/CX:.....

	Ja	Nein	f.A.
Chronische P'itis:	☐	☐	☐

Anamnese der CP:

--	--	--

 Monate seit Erstsymptomatik

Schübe der CP:

--	--

 Anzahl

	Ja	Nein	f.A.
Vor-OP am Pankreas:	☐	☐	☐
Datum der Vor-OP:			
Beschreibung:.....			

	Ja	Nein	f.A.
Sonstige abd. vor-OPs:	☐	☐	☐
Beschreibung:.....			

	Ja	Nein	f.A.
Nikotinabusus:	☐	☐	☐
Dauer des NA:		Jahre von ____/____ bis ____/____	
Menge des NA/Tag:			
Art des Nikotin-Abusus.....			

Alkoholabusus:	☐	☐	☐
Dauer des C2-Abusus:		Jahre von ____/____ bis ____/____	
Menge C2-Abusus/Tag:		Anzahl	
Art des C2-Abusus.....			

	Ja	Nein	f.A.
E nach Hause:	☐	☐	☐
Verlegung:	☐	☐	☐
Tod:	☐	☐	☐
Obduktion	☐	☐	☐
Todesdatum:			
Entlassungsdatum:			
Stationäre Liegedauer:		Tage	

Klinik (praeop):**Schmerzen:**

0:nein; 1:+; 2:++; 3:+++; 99:f.A.

	Ja	Nein	f.A.
Erbr./Übelkeit:			
Ileus/Subileus:			
Diarrhoe:			
Palpabler Tumor:			
Ikterus: (ges Bili >34 µmol/l oder >2.0 mg/dl)			
Cholangitis:			
GI-Blutung:			
SIRS: (Temp >38,0 oder <36,0°C / Leuko >12,0 oder <3,0 Giga/l / AF >20/Min oder pCO2 <32 mmHg / Puls >90/Min)			
Sepsis: (Temp >38,5°C / Leuko >16,0 Giga/l / Throm <150 Giga/l / BE <-4,0 mmol/l / pos. Bakteriologie)			
Koagulopathie: (Quick <70%, PTT >45sec)			
Sonstiges:			
Beschreibung			
.....			

	Ja	Nein	f.A.
Gewichtsverlust:			
Gewicht:	kg	cm	
Gewichtverlust:	kg	in Wochen	

Risiko:

ASA

--	--

lt. Anaesthesieprotokoll

Ja

Nein

f.A.

Risiko cardial:

0

0

0

Beschreibung:.....
.....

Risiko pulmonal:

0

0

0

Beschreibung:.....
.....

Risiko renal:

0

0

0

Beschreibung:.....

Risiko hepatisch:

0

0

0

Beschreibung:.....

Risiko pAVK:

0

0

0

Beschreibung:.....

Risiko sonst:

0

0

0

Beschreibung:.....

Risiko Diab. mell.

0

0

0

Verschlechterung DM

0

0

0

Erstdiagnose DM

--	--	--	--

Jahr

Behandlung DM

--	--

0:keine Behandlung; **01:**Diät; **02:**Medikamente; **03:**Insulin; **99:**f.A.

Behandlung seit

--	--

--	--	--	--

Monat/Jahr

Dauermedikation:

0

0

0

Beschreibung:.....
.....

Diagnostik (praeop):

CT 1: Dat.:

CT 1 Tumorlok.: Ø cm

CT 2: Dat.:

CT 2 Tumorlok.: Ø cm

MRT 1: Dat.:

MRT 1 Tumorlok.: Ø cm

MRT 2: Dat.:

MRT 2 Tumorlok.: Ø cm

00:n.d.; 01:o.B.; 02:Pankreastumor; 03:Kalzifikationen; 04:Gangdilatation;
41:Dilatation D. pancreaticus; 42:Dilatation D. choledochus;
05:Pseudozyste; 06:Tumorinfiltration; 61:Nachbarorgane; 62:V. mes. sup. /
V. portae;
63:A. mes. sup.; 07:LK vergrößert; 71: LK peripankreatisch; 72:LK Lig.
hepa-toduodenale; 08:Fernmetastasen; 81:Leber; 82:Lunge; 83:Peritoneum;
09:Cholestase; 11:sonst; 99:f.A.

Beschreibung:.....

TU-Lokalisation: 01:Caput, 02:Corpus, 03:Cauda, 04:Proc. uncinatus;
11:sonst;

Beschreibung:.....

MDP: Dat.:

00:n.d.; 01:o.B.; 02:Duodenalkompression; 03:Magenkompression, 04:Magenaus-
gangsstenose; 11:sonst; 99:f.A.

Beschreibung:.....

ERCP: Dat.:

00:n.d.; 01:o.B.; 02:CP; 03:Zyste; 04:Stenose D. panc.; 05:Stenose D.
choled; 06:Cholestase; 07:double-duct; 08:EPT; 09:Stent; 11:sonst; 99:f.A.

Beschreibung:.....

Bürstenzytologie: bei ERCP

00: n.d.; 01:benigne; 02:maligne; 03:nicht beurteilbar; 11:sonst; 99:f.A.;

Beschreibung:.....

Endosonographie:

T ☐ N ☐ ☐ Dat.:

FNA: ☐ ☐ ☐ ☐ Dat.: Bakt:..... Amy/Lip:....

Histo: 0:n.d.; 1:benigne; 2:maligne; 3:Nekrose; 4:Entzündungsreaktion;
5:nicht beurteilbar; 99:f.A.;

Bakteriologie: 0: n.d.; Codes siehe Komplikationen

Klin Chem: 0:n.d.; 1:o.B., 2:Amylase, 3:Lipase, 4:Bili, 5:Hb/HK, 6:Leukos,
11: sonst; 99:f.A.

Beschreibung:.....

Ja Nein f.A.

Sonstiges: O O O

Beschreibung:.....

.....

TNM-Klassifikation:**T Primärtumor**

TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0 Kein Anhalt für Primärtumor

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor beschränkt auf das Pankreas, 2 cm oder weniger im größten Durchmesser

T2 Tumor beschränkt auf das Pankreas, größer als 2 cm im größten Durchmesser

T3 Tumor erstreckt sich direkt in Duodenum, D. choledochus oder peripankreatisches Gewebe

T4 Tumor erstreckt sich direkt in Magen, Milz, Kolon oder benachbarte große Gefäße

N Regionäre Lymphknoten

NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 Keine regionären Lymphknoten-Metastasen (mindestens 10 oder mehr untersuchte LK)

N1 Regionäre Lymphknoten-Metastasen (mindestens 10 oder mehr untersuchte LK)

N1a Metastase in einem einzelnen Lymphknoten (mindestens 10 oder mehr untersuchte LK)

N1b Metastasen in multiplen regionären Lymphknoten (mindestens 10 oder mehr untersuchte LK)

M Fernmetastasen

Fernmetastasen werden wie bei anderen Organen als MX, M0 oder M1 klassifiziert.

UICC-Klassifikation**Stadiengruppierung:**

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadium II	T3	N0	M0
Stadium III	T1-3	N1	M0
Stadium IVA	T4	jedes N	M0
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1

Therapie/Intraoperativ:

OP-Datum:

--	--	--	--	--	--	--	--

OP-Dauer:

--	--	--	--

Minuten

OP-Indikationen:

- | | |
|---|--|
| ☐ V.a. Malignom | ☐ Pankreastumor |
| ☐ Ikterus | ☐ Schmerzen |
| ☐ rezidivierende AP-Schübe | ☐ Magenausgangsstenose (MAST) |
| ☐ Pseudozyste (PZY) > 5cm | ☐ Pankreasinfektion |
| ☐ Sepsis | ☐ Multi Organ Versagen (MODS) |
| ☐ sonstige (Beschreibung) | ☐ f.A. |

Beschreibung:.....

OP-Verfahren:

☐ offene OP

☐ MIC assistiert

☐ MIC total

OP allgemein:

- ☐ kurative Resekt.
- ☐ palliative Resekt.
- ☐ Bypass-OP
- ☐ Probelap (PL)
- ☐ PZY-Drainage
- ☐ Nekrosektomie
- ☐ KPL
- ☐ sonstige (Beschr)

OP speziell:

- ☐ klass. Whipple
- ☐ pp-Whipple
- ☐ totale Pankreatektomie
- ☐ DEPKR
- ☐ Frey
- ☐ Linksresektion - Stapler
- ☐ Linksresektion + Stapler
- ☐ zentrale Resektion
- ☐ Ampullektomie
- ☐ Eukleation
- ☐ biliodig. Anastomose
- ☐ Gastroenterostomie (GE)
- ☐ sonstige (Beschr)

Resektion sonst:

- ☐ CCE
- ☐ Splenektomie
- ☐ Dünndarm
- ☐ Hemicolekt links
- ☐ Hemicolekt rechts
- ☐ C. transversum
- ☐ Magenteil
- ☐ Probeexcision (PE)
- ☐ Omentum
- ☐ Multiviszeral
- ☐ Stumpfdeckung (LR)
- ☐ Milzerhalt geplant
- ☐ sonstige (Beschr)

Beschreibung:.....

Intraoperativer Befund:

Ausdehnung des Malignoms:

- | | |
|---|---|
| ☐ infiltration Vene | ☐ Infiltration Arterie |
| ☐ infiltration Nachbarorgane | ☐ Peritonealkarzinose |
| ☐ Lebermetastasen | ☐ sonstiges (Beschreibung) |

Beschreibung:.....

Beschaffenheit des Pankreasparenchyms:

- | | |
|-------------------------------------|---|
| ☐ normal | ☐ weich |
| ☐ fibrotisch | ☐ sonst (Beschreibung) |
| ☐ f.A. | |

Beschreibung:.....

Pankreasgang: Ø

--	--

mm

Score:

--	--

der Anastomose

OP-Technik:

Art der Pankreasanastomose:

- | | |
|---|---|
| ☐ Pankreaticojejunostomie | ☐ Pankreaticogastrostomie |
| ☐ End-zu-End | ☐ End-zu-Seit |
| ☐ Seit-zu-Seit | ☐ sonst (Beschreibung) |
| ☐ f.A. | |

Beschreibung:.....

Art der Dünndarmschlinge zur Rekonstruktion:

- | | |
|--|--|
| ☐ 1. Schlinge | ☐ > 1. Schlinge |
| ☐ Y-Roux Fußpunkt-A | ☐ Braun'sche Fußpunkt-A |
| ☐ 2-Schlingen-Rekonstruktion | ☐ Sonstiges (Beschreibung) |
| ☐ f.A. | |

Beschreibung:.....

Lymphknotendissektion:

- | | |
|--|---|
| ☐ nein | ☐ Kompartiment I |
| ☐ Kompartiment I + II | ☐ Kompartiment I + II + III |
| ☐ Kompartiment I + II + III + IV | ☐ Sonstiges (Beschreibung) |
| ☐ f.A. | |

Beschreibung:.....

Ausmaß der Magenresektion:

- | | |
|---|---|
| ☐ postpylorisch (< 2cm) | ☐ direkt postpylorisch |
| ☐ präpylorisch | ☐ Antrumresektion |
| ☐ 2/3 Magenresektion | ☐ Sonstige (Beschreibung) |
| ☐ f.A. | |

Beschreibung:.....

Gefäßresektion / -ersatz:

- | | |
|--|--|
| ☐ Resektion V. portae | ☐ Resektion V. mes. sup. |
| ☐ Resektion A. mes. sup. | |
| ☐ Ersatz Vene | ☐ Ersatz Arterie |
| ☐ Gefäßersatz durch Patch | ☐ Gefäßersatz durch Interponat |
| ☐ Gefäßersatz autolog (Vene) | ☐ Gefäßersatz alloplast. |
| (Prothese) | |
| ☐ Sonstiges (Beschreibung) | ☐ f.A. |

Beschreibung:.....

Operateur:.....

Intraoperative Komplikationen:

- | | |
|--|--|
| ☐ keine | ☐ Blutung |
| ☐ cardiale Komplikation | ☐ zirkulatorische Komplikation |
| ☐ pulmonale Komplikation | ☐ renale Komplikation |
| ☐ Sonstiges (Beschreibung) | ☐ f.A. |

Beschreibung:.....

Blutverlust:

--	--	--	--

ml

Blutprodukte:

--	--

EKs

--	--

FFPs

--	--

TKs

Praeoperative Antibiose:

☐ Single-Shot

☐ praeoperative therapie

☐ f.A.

Antibiotikum (Wirkstoff)

Sandostatin (Octreotide):

☐ ja

☐ nein

☐ f.A.

Dosierung SMS

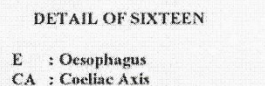
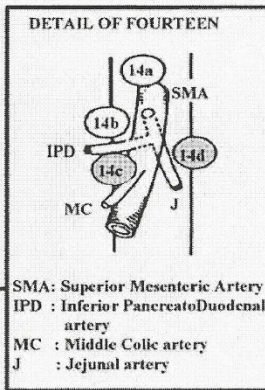
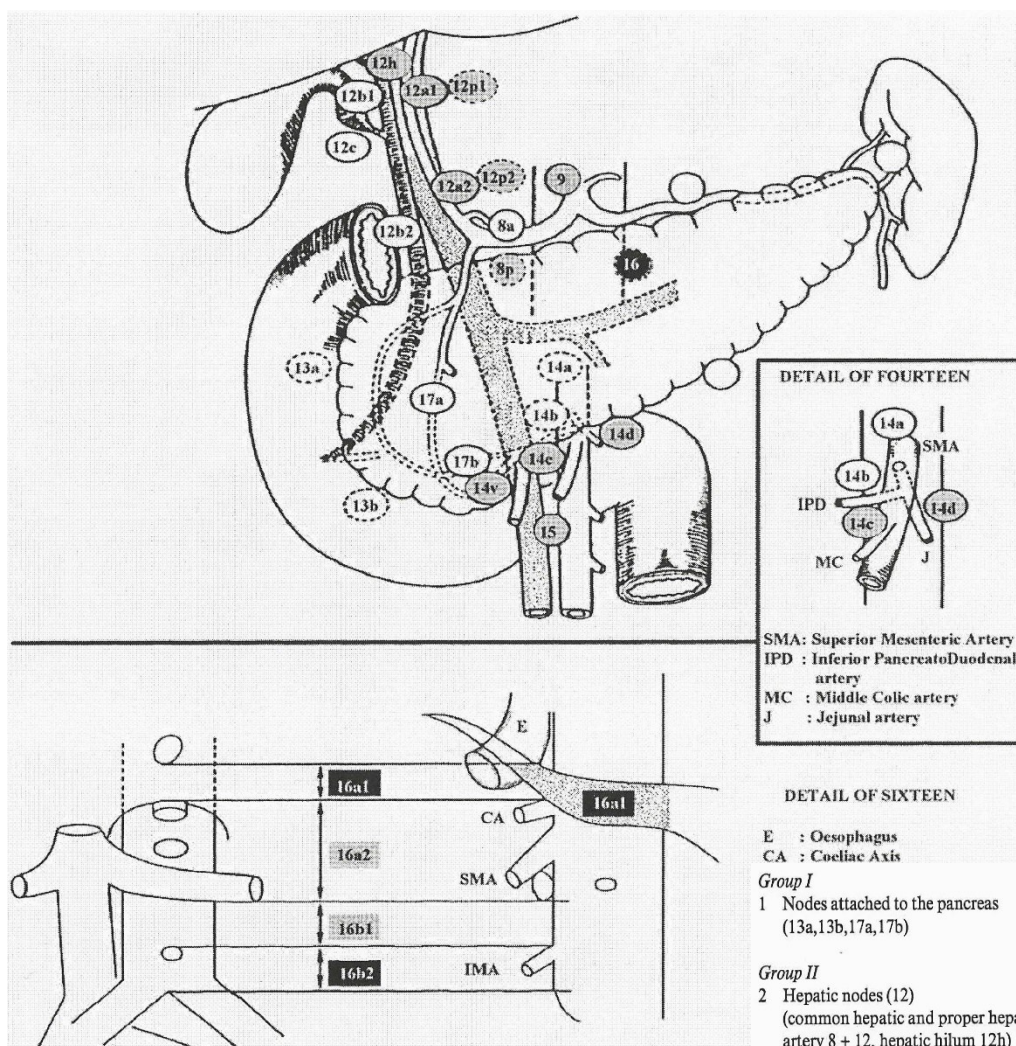
TachoSil (Prävention Lymphfistel/Anastomosenklebung):

☐ ja

☐ nein

☐ f.A.

Platzierung



- Group I
- Nodes attached to the pancreas (13a, 13b, 17a, 17b)
- Group II
- Hepatic nodes (12) (common hepatic and proper hepatic artery 8 + 12, hepatic hilum 12h)
 - Celiac artery (9)
 - Superior mesenteric artery (14A)

- Group III
- Suprarenal paraaortic (16a1, 16a2)
 - Infrarenal paraaortic (16b1)
 - Inferior mesenteric artery (16b2)
- Optional
- Splenic nodes (10) (splenic artery/hilum)
 - Perigastric nodes (3/4) (lesser and greater curvature)

LK-Dissektion: weiss: standard (D1) / grau: radikal (D2) / schwarz: extended radikal

Histologie:

Dignität des Tumors:

- | | |
|---|---|
| ☐ benigne | ☐ maligne |
| ☐ border-line | ☐ keine Histologie entnommen |
| ☐ Sonstiges (Beschreibung) | ☐ f.A. |

Beschreibung

Befallenes/untersuchtes Organ:

- | | |
|-----------------------------------|---|
| ☐ Pankreas | ☐ Gallengang |
| ☐ Duodenum | ☐ Sonstiges (Beschreibung) |
| ☐ f.A. | |

Beschreibung

Histologische Differenzierung bei Karzinomen:

- | | |
|---|---|
| ☐ duktal | ☐ Adeno-Karzinom |
| ☐ duktal-siegelringzellig | ☐ duktal-muzinös |
| ☐ duktal-anaplastisch | ☐ duktal-adenosquamös |
| ☐ seröses Zystadeno-Karzinom | ☐ duktal-endokrin |
| ☐ IPMT-Karzinom | ☐ muzinöses Zystadeno-Karzinom |
| ☐ solid-pseudopapill. Karzinom | ☐ Azinuszell-Karzinom |
| ☐ keine Histo | ☐ Sonstiges (Beschreibung) |
| ☐ f.A. | |

Beschreibung

Histologische Differenzierung bei chronischer Pankreatitis:

- | | |
|--|---|
| ☐ chron-kalzifizierend | ☐ chron-fibrosierend |
| ☐ chron-sklerosierend | ☐ chron-atrophisch |
| ☐ chronische Entzündung | ☐ Ductektasie |
| ☐ keine Histo | ☐ Sonstiges (Beschreibung) |
| ☐ f.A. | |

Beschreibung

Histologisches Tumorstadium:

T N M T N pos N unt M p:per; h:hep

LK/Kompart I II III IV

Jeweils befallene - untersuchte Lymphknoten im jeweiligen Kompartiment

Grading bis UICC

R-Stadium 0:kein TU-Rest; 1:histologischer TU-Rest;
2:makroskopischer TU-Rest

R-1 Lokalis. 0:R0; 1:retroperitoneal; 2:transsektional
9:sonstige -> Auflistung ALLER R1 Resektionsränder

Sonstige Beschreibung

Begleitende Therapie:

	präop.	postop prim.	postop sek.
Intensiv O Ja O Nein	☐	☐	☐
Beatmung O Ja O Nein	☐	☐	☐
Katecholamine O Ja O Nein	☐	☐	☐
Dialyse/HDF O Ja O Nein	☐	☐	☐
Insulin O Ja O Nein	☐	☐	☐
Magensonde O Ja O Nein	☐	☐	☐
Magensonde entfernt am		☐	postop Tag
Kostaufbau ab (postop Tag)		☐	bis ☐
PDK O Ja O Nein	☐	☐	☐
Antibiose O Ja O Nein	☐	☐	☐
Octreotid/SMS O Ja O Nein	☐	☐	☐

Sonstige Medikamente:.....

	präop.	intraop	postop	gesamt
Transfusion EKs O Ja O Nein	☐	☐	☐	☐
Transfusion FFPs O Ja O Nein	☐	☐	☐	☐
Transfusion TKs O Ja O Nein	☐	☐	☐	☐
Transf. Ger.-F O Ja O Nein	☐	☐	☐	☐

Beschreibung der Gerinnungsfaktoren.....

.....

Drainagenzug (letzter Drain) ☐ postop Tag / Dat.:

	Ja	Nein	f.A.
Entlassung mit Drain:	☐	☐	☐
Adjuvante R/CX:	☐	☐	☐
Datum Beginn Cx:			
Cx-Substanz:.....			

Prätherap. TU-Board: ☐ ☐ Datum:
.....

Posttherap. TU-Board: ☐ ☐ Datum:
.....

Psycho-Onkologie: ☐ Screening ☐ Konsil Datum:
.....

Genetik: ☐ Screening ☐ Beratung Datum:
.....

Sonstiges: ☐ ☐ ☐

Beschreibung:.....
.....

Komplikationen:

Chirurgische Komplikationen:

- | | | | |
|---|---|--------------------------------|--------------------------------|
| ☐ Pankreas-Fistel | ☐ Typ A | ☐ Typ B | ☐ Typ C |
| ☐ Galle-Fistel | ☐ gastric emptying delay (GED) | | |
| ☐ Anastomoseninsuffizienz (welche) | ☐ Blutung | | |
| ☐ Ileus | ☐ Wundinfekt | | |
| ☐ Platzbauch | ☐ Pankreatitis | | |
| ☐ Pankreasabszß | ☐ Leberabszeß | | |
| ☐ Abszeß sonst | ☐ V. portae Thrombose | | |
| ☐ Cholangitis | ☐ Verschlußikterus | | |
| ☐ Sonstiges (Beschreibung) | ☐ f.A. | | |

Beschreibung

Allgemeine Komplikationen:

- | | |
|---|--|
| ☐ pulmonale Insuffizienz | ☐ ARDS |
| ☐ zirkulatorische Insuffizienz | ☐ renale Insuffizienz |
| ☐ MODS | ☐ Sepsis |
| ☐ Pneumonie | ☐ Harnwegsinfekt |
| ☐ Becken-/Beinvenenthrombose | ☐ Lungenembolie |
| ☐ Herzinfarkt | ☐ cardiale Dekompensation |
| ☐ cardiale Arrhythmie | ☐ neuaufgetr. Diabetes mellitus |
| ☐ GI-Blutung | ☐ Gerinnungsstörung |
| ☐ Durchgangssyndrom | ☐ hypertensive Krise |
| ☐ Sonstiges (Beschreibung) | ☐ f.A. |

Beschreibung

Relap: Anzahl

1. Relap Datum

Indikationen:

OP-Maßnahmen:.....Bakt:.....

2. Relap Datum

Indikationen:

OP-Maßnahmen:.....Bakt:.....

3. Relap Datum

Indikationen:

OP-Maßnahmen:.....Bakt:.....

Indikationen: **02:** Abseß; **03:**Pseudozyste; **04:**Pulm Insuff.; **05:**Renale Insuff.; **06:**Schock; **07:**Sepsis; **08:**Ileus; **09:**Cholestase; **10:**Peritonitis; **12:**Nahtin-suffizienz; **13:**Blutung; **14:**Fistel; **11:**Sonst; **99:**f.A.

Drainagen-Effluat:

Tag:	post 1	post 2	post 3	post 4	post 5	post 6	post 7	post 8	post 9	post 10
Datum:										
Drain 1										
Menge/ml										
Amy										
Lip										
Bili										
Bakt										
Drain 2										
Menge/ml										
Amy										
Lip										
Bili										
Bakt										

Tag:	post 11	post 12	post 13	post 14	post 15	post 16	post 17	post 18	post 19	post 20
Datum:										
Drain 1										
Menge/ml										
Amy										
Lip										
Bili										
Bakt										
Drain 2										
Menge/ml										
Amy										
Lip										
Bili										
Bakt										

Tag:	post 21	post 22	post 23	post 24	post 25	post 26	post 27	post 28	post 29	post 30
Datum:										
Drain 1										
Menge/ml										
Amy										
Lip										
Bili										
Bakt										
EF re										
Drain 2										
Amy										
Lip										
Bili										
Bakt										

Bakteriologie: 0:n.d.; 1:o.B.; 2:Steril; 3:E. coli; 4:Enterokken; 5:Staph aureus;
6:Klebsiellen; 7:Proteus; 8:Pseudomonas; 9:Staph epidermidis; 10:Candida;
11:Sonsige; 99:f.A.;

Beschreibung:.....

PANKREAS-/GALLENGANGSKARZINOM und CHRONISCHE PANKREATITIS
DOKUMENTATIONSBOGEN

Name :

lfd. Nr.:

--	--	--	--	--

Tag:	prae	post 1	post 2	post 3	post 4	post 5	post 6	post 7	post 8	post 9
Datum:										
BGA:										
pO ₂										
pCO ₂										
pH										
BE										
FiO ₂										
PEEP										
O ₂ -Sonde										
Atemfre										
Kl Chem:										
CEA										
Ca 19-9										
Prot										
Alb										
LDH										
GOT										
GPT										
AP										
γ GT										
Krea										
Bili										
Ca										
Na										
K										
Amy										
Lip										
Hst										
Lac										
PCT										
CRP										
Glu										
Häma:										
Leuko										
Hb										
HK										
Thrombo										
Gerinn:										
Quick										
PTT										
Fibr										
Vitalp:										
RR										
Puls										
T (max)										

PANKREAS-/GALLENGANGSKARZINOM und CHRONISCHE PANKREATITIS
DOKUMENTATIONSBOGEN

Name :

lfd. Nr.:

--	--	--	--	--

Tage:	post 10	post 11	post 12	post 13	post 14	post 15	post 16	post 17	post 18	post 19
Datum:										
BGA:										
pO ₂										
pCO ₂										
pH										
BE										
FiO ₂										
PEEP										
O ₂ -Sonde										
Atemfre										
Kl Chem:										
CEA										
Ca 19-9										
Prot										
Alb										
LDH										
GOT										
GPT										
AP										
γ GT										
Krea										
Bili										
Ca										
Na										
K										
Amy										
Lip										
Hst										
Lac										
PCT										
CRP										
Glu										
Häma:										
Leuko										
Hb										
HK										
Thrombo										
Gerinn:										
Quick										
PTT										
Fibr										
Vitalp:										
RR										
Puls										
T (max)										

10. Danksagung

Mein Dank gilt an dieser Stelle allen, die mich bei der Ausfertigung dieser Dissertation in jeglicher Hinsicht unterstützt haben.

Zuerst möchte ich hier Herrn PD Dr. med. habil. Guido Alsfasser für die Überlassung des interessanten Themas, für die hilfsbereite und engagierte Betreuung sowie für die wertvollen Ideen und Anregungen in Bezug auf die Dissertation herzlichst danken.

Ein weiterer Dank gilt Frau Saskia Gläser, die mich durch nützliche Anmerkungen und Verbesserungsvorschläge hilfreich unterstützt hat.

Zuletzt gilt ein großer Dank auch meiner Familie und meinen Freunden für Korrekturlesungen und vor allem für ihren stetigen Rückhalt und Beistand in allen Lebenslagen, ohne den diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

11. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt und die den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen entsprechend gekennzeichnet habe.

Ich versichere außerdem, dass ich die beigelegte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und, dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Hambrücken, den 16.04.2025

12. Thesen

- I. Eine Pankreas(teil)resektion ist auch heute noch mit einer hohen Rate an postoperativen Komplikationen behaftet.
- II. Intraoperativ gefundene Mikroorganismen in den Gallekulturen stehen in einem Zusammenhang mit einer erhöhten Rate an postoperativen Komplikationen. Auch die Rate an schwerwiegenderen postoperativen Komplikationen wird hierdurch gefördert.
- III. Präoperativ durchgeführte Gallendrainagen fördern die Zunahme intraoperativ gefundener Mikroorganismen in den Gallekulturen und der polymikrobiellen Besiedelung, wobei letztere wiederum in einem Zusammenhang mit dem Auftreten von mehr postoperativen Komplikationen steht.
- IV. Die physiologische Standortflora im Darm, wie etwa Klebsiellen, Enterokokken und Proteus, ist häufiger für postoperative Komplikationen verantwortlich als andere Keime.
- V. Bestimmte intraoperativ in der Gallekultur gefundene Keime führen nicht spezifisch zu konkreten Komplikationen, sodass durch keine präzise antibiotische Vorbehandlung bestimmte Keime abgetötet werden können, um wiederum konkrete Komplikationen verhindern zu können.
- VI. Der Vorhersagewert der Gallekultur bezüglich postoperativer Komplikationen ist nicht ausreichend, da in den Revisionsoperationen im Gegensatz zu den primären Operationen häufig andere Keime gefunden werden können.
- VII. Eine primär postoperative Antibiotikatherapie ist mit einer erhöhten Rate an postoperativen infektiösen Komplikationen assoziiert. Am ehesten aufgrund von postoperativen intensivmedizinischen Aufenthalten oder präoperativ durchgeführten Drainagen, welche wiederum zu Keimresistenzen führen können.
- VIII. Bei Betrachtung derjenigen Patienten, welche aufgrund eines malignen Prozesses operiert worden sind, führen intraoperative Single-Shot-Gaben von Ceftriaxon zusammen mit Metronidazol zu einer verminderten Rate an postoperativen Pankreasfisteln im Vergleich zu Patienten, welche andere Antibiotika erhalten haben.