

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald
Direktor: Prof. Dr. med. Sebastian Zeißig

**Analyse von Risikofaktoren für das Auftreten Therapie-assoziiertes Komplikationen bei
der Drainagetherapie pankreatischer Nekrosen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin
(Dr. med. dent.)
der
Universitätsmedizin
der
Universität Greifswald
2024

vorgelegt von: Laura Schlesinger
geb. am: 02.08.1989
in: Osterholz-Scharmbeck

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter/in: PD Dr. med. Fabian Frost

2. Gutachter/in: Prof. Dr.med. Jonas Rosendahl

Ort, Raum: Seminarraum der Klinik für Innere A, Raum 7.0.15/17, Universitätsmedizin
Greifswald

Tag der Disputation: 28.2.2025

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Die akute Pankreatitis.....	5
1.1.1 Epidemiologie und Ursachen.....	5
1.1.2 Diagnostik und Klinik	5
1.1.3 Therapie	7
1.2 Komplikationen bei der akuten Pankreatitis.....	8
1.2.1 (Peri-) pankreatische Nekrosen.....	8
1.2.2 Therapie (peri-) pankreatischer Nekrosen	11
1.2.3 Stents	14
1.3 Zielsetzung der Arbeit	17
2 Material und Methoden.....	18
2.1 Patientenkollektiv.....	18
2.2 Datenerhebung	18
2.2.1 Erhebung der Patientendaten	18
2.2.2 Klinischer Verlauf und anamnestische Daten.....	19
2.2.3 Diagnostik und Laborparameter.....	19
2.2.4 Endoskopische Drainagetherapie und Stents.....	21
2.2.5 Unerwünschte Ereignisse während der endoskopischen Drainagetherapie (peri-) pankreatischer Nekrosen	21
2.3 Statistische Auswertung	22
3 Ergebnis	23
3.1 Patientenkollektiv.....	23
3.2 Klinischer Verlauf	26
3.2.1 Unerwünschte Ereignisse.....	26
3.2.2 Endoskopische Drainagetherapie und Stents.....	27

3.2.3	Mikrobiologische Ergebnisse der Nekrosekultur.....	28
3.2.4	Mortalitätsrate.....	33
4	Diskussion.....	34
4.1	Risikofaktor infizierte Nekrose.....	34
4.2	Risikofaktor Durchmesser der Läsion.....	37
4.3	Krankenhausverweildauer.....	37
4.4	Mortalität.....	38
4.5	Stents zur endoskopischen Drainagetherapie.....	38
4.6	Limitation der Studie.....	39
4.7	Ausblick.....	39
5	Zusammenfassung.....	41
	Abkürzungsverzeichnis.....	43
	Tabellenverzeichnis.....	45
	Literaturverzeichnis.....	46
	Eidesstattliche Erklärung.....	51
	Danksagung.....	52
	Anhang Patientenfragebogen.....	53

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Transgastrale endosonographische Darstellung einer ausgedehnten Pankreasnekrose.....	9
Abbildung 2: Computertomographische Darstellung einer ausgedehnten Pankreasnekrose.....	10
Abbildung 3: Doppel-Pigtail Plastikstent	14
Abbildung 4: Beispiele von Stentsystemen zur endoskopischen Drainage von pankreatischen Nekrosen:	15
Abbildung 5: Endoskopische Sicht auf einen transgastral implantierten Metallstent in eine pankreatische Nekrose.....	16
Abbildung 6: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen während der endoskopischen Drainagetherapie	26
Abbildung 7: Ergebnisse der Flüssigkeits- und Nekrosekulturen	30
Abbildung 8: Vergleich der Ergebnisse der Flüssigkeits- oder Nekrosekultur zwischen Kontrollen und Fällen von unerwünschten Ereignissen	31
Abbildung 9: Behandlungsmerkmale bei unerwünschten Ereignissen während der endoskopischen Drainagetherapie pankreatischer Nekrosen	32

1 EINLEITUNG

Das Pankreas ist eine Verdauungsdrüse des Körpers und befindet sich in sekundär retroperitonealer Lage im Oberbauch. Es besteht aus einem endokrinen und exokrinen Anteil. Das endokrine Pankreas produziert die Peptidhormone Insulin und Glucagon, die in das Blut abgegeben werden und den Kohlenhydratstoffwechsel regulieren (1). Zudem wird durch das endokrine Pankreas das wichtige inhibierende Hormon Somatostatin produziert. Es vermittelt zahlreiche Prozesse wie beispielsweise die Hemmung der exokrinen Pankreassekretion oder Magensäuresekretion. Des Weiteren wird hier das pankreatische Polypeptid synthetisiert, das unter anderem für die Hemmung der Pankreassekretion und die Vermittlung des Sättigungsgefühls verantwortlich ist (1). Das exokrine Pankreas bildet hingegen das Pankreassekret bestehend aus Verdauungsenzymen sowie Regulations- und Schutzproteinen. Teilweise werden diese zunächst als inaktive Vorstufen in das Duodenum sezerniert. Die zentroazinären Zellen der Ausführungsgänge und die Pankreasgangzellen produzieren zudem Hydrogencarbonat zur Neutralisation der Magensäure. Bei Erkrankungen des Pankreas kann es zu Funktionsveränderungen bis hin zum vollständigen Funktionsverlust kommen (1).

Die akute Pankreatitis ist die häufigste zu einer Hospitalisierung führende Erkrankung der Bauchspeicheldrüse (2). Sie ist durch eine primär aseptische und nicht-maligne Entzündungsreaktion charakterisiert (2, 3). Die Pankreatitis stellt durch das Risiko von lokalen oder systemischen Komplikationen wie z. B. der Ausbildung von Nekrosen mit möglicher bakterieller Superinfektion mit Sepsis bis hin zum Organversagen, eine potenziell lebensbedrohliche Situation dar (2, 4).

1.1 DIE AKUTE PANKREATITIS

1.1.1 Epidemiologie und Ursachen

Deutschlandweit liegt die Inzidenz der akuten Pankreatitis bei 13-43 pro 100.000 Einwohner (5, 6). Sie verzeichnet eine steigende Inzidenz und führt in der Regel zu einer Hospitalisierung (2). Zu den häufigsten Ursachen einer Pankreatitis zählen der übermäßige Alkoholkonsum und ein Gallensteinleiden (7). Seltenerer Ursachen umfassen genetische Faktoren, Autoimmunerkrankungen, Virusinfektionen, Hypertriglyceridämie, Medikamente, Pankreas divisum, postoperative und posttraumatische Ereignisse. Zudem ist eine idiopathische Pankreatitis möglich (7, 8). Die exakte Pathophysiologie der akuten Pankreatitis ist immer noch Gegenstand der Forschung (9). Es wird angenommen, dass durch eine vorzeitige Aktivierung der proteolytischen Pankreasenzyme im Pankreas eine Autodigestion mit Zerstörung des Pankreasparenchyms induziert wird (2, 10).

1.1.2 Diagnostik und Klinik

Die Diagnose einer akuten Pankreatitis wird gestellt, wenn zwei der drei folgenden Kriterien nachgewiesen werden können (5).

1. (Gürtelförmige) Oberbauchschmerzen
2. Serumlipase in Bezug auf den oberen Normwert um mehr als den 3-fachen Faktor erhöht
3. Bildgebender Nachweis akut-entzündlicher pankreatischer Veränderungen

Die Pankreatitis kann als interstitielle ödematöse Pankreatitis oder nekrotisierende Pankreatitis verlaufen (5, 7). Etwa 5-10 % der Patienten entwickeln eine nekrotisierende Pankreatitis (5). Es erfolgt eine topografische Unterteilung im Falle des Auftretens von Pankreasnekrosen in peripankreatisch, parenchymal bzw. pankreatisch oder eine Kombination aus beiden Lokalisationen (5, 6).

Die klinische Frühphase der akuten Pankreatitis beginnt mit dem Auftreten der ersten Symptome und wird meist von einer systemischen Entzündung begleitet. Die klinische Spätphase

beginnt definitionsgemäß ab der zweiten Woche. Die Schweregradeinteilung erfolgt entsprechend der revidierten Atlanta-Klassifikation in mild, moderat und schwer und bezieht sich auf ein mögliches Organversagen sowie lokale oder systemische Komplikationen. Hierbei werden Verläufe ohne Organversagen als mild und ein vorübergehendes Organversagen unter 48 Stunden mit möglichen lokalen Komplikationen als moderat bezeichnet. Schwere Verläufe bestehen bei Organversagen über 48 Stunden und werden von lokalen und systemischen Komplikationen begleitet (5, 6).

Der Bildgebung kommt in der Diagnostik der nekrotisierenden Pankreatitis eine entscheidende Rolle zu. Bei fehlendem Hinweis auf lokale Komplikation sollte frühestens nach 72 Stunden eine Bildgebung erfolgen, da sich Pankreasnekrosen erst nach einigen Tagen radiologisch Nachweisen lassen (9). Jedes Schnittbildverfahren bietet unterschiedliche Vorteile. Die transabdominale Sonographie gilt heute als Methode der Wahl für die initiale Diagnosestellung einer Nekrose. Aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung und einer Spezifität von bis zu 98 %, eignet sich die Sonographie auch sehr gut zur Verlaufskontrolle (9). Die häufig angewandte Computertomographie (CT) kann die für eine infizierte Nekrose typischen Lufteinschlüsse gut darstellen, weist jedoch einen verminderten Weichteilkontrast auf. Die Untersuchung sollte nativ und mit jodhaltigem Kontrastmittel sowie biphasisch (arteriell Oberbauch/portalvenös gesamtes Abdomen) durchgeführt werden (9). Bei Verdacht auf eine Blutung in ein Nekroseareal wird ebenfalls eine CT empfohlen. Aufgrund der relativ hohen Strahlenbelastung sollte die CT zu Verlaufskontrollen nur begrenzt oder bei Fehlen von Alternativen eingesetzt werden (7). Die MRT und Magnetresonanztomographie (MRCP) zeigt ihre besonderen Stärken bei der Darstellung des Pankreasparenchyms sowie des Gangsystems aufgrund des guten Weichteilkontrastes. Vor allem in der Differenzierung zwischen flüssigkeitsgefüllten Pseudozysten und Nekrosen bestehen hier deutliche Vorteile gegenüber der CT (9). Für die Interventionsplanung oder auch zur Differenzierung zwischen Pseudozysten und Nekrosen kann eine Endosonographie (EUS) durchgeführt werden. Die EUS ermöglicht eine hochwertige Bildqualität (11).

1.1.3 Therapie

Die initiale Therapie einer akuten Pankreatitis besteht aus einer konservativen raschen Behandlung in Form von Volumensubstitution und Schmerztherapie (7). Da sich im Verlauf oftmals ein inflammationsbedingter kapillärer Defekt entwickelt, sollte auf eine ausreichende Volumensubstitution geachtet werden, um der Entwicklung eines akuten Nierenversagens entgegen zu wirken (7). Zudem kann ein zusätzlicher Volumenmangel aufgrund von Erbrechen, paralytischem Ileus, Aszites, entzündlichen Ödemen oder Pleuraergüssen entstehen (7).

Für eine wirksame Schmerztherapie sind in der Regel Opioid-Analgetika erforderlich (7). Eine frühzeitige enterale Nahrungsaufnahme wird empfohlen um die Integrität des Darmmikrobioms und der Darmbarriere zu erhalten und die Rate von Infektionen sowie die Mortalität zu senken (12). Eine Therapie mit Antibiotika ist darüber hinaus erforderlich, wenn der Verdacht auf eine Superinfektion von pankreatischen Nekrosen besteht (9).

1.2 KOMPLIKATIONEN BEI DER AKUTEN PANKREATITIS

1.2.1 (Peri-) pankreatische Nekrosen

Eine ernstzunehmende Komplikation der akuten Pankreatitis stellt die Ausbildung von (peri-) pankreatischen Nekrosen dar. Sie werden anhand der revidierten Atlanta Klassifikation von 2012 definiert (5, 6).

Als akute nekrotische Kollektionen (ANC) bezeichnet man Verhalte die innerhalb von vier Wochen als Folge einer akuten Pankreatitis entstehen und neben Flüssigkeit auch nekrotisches Material enthalten (9). Mit der Zeit beginnen sich die Nekrosen abzukapseln und es bildet sich in der Regel bis zum Ende der vierten Woche eine dicke entzündliche Wand aus. Nun bezeichnet man die Nekrosekollektion als sogenannte abgekapselte Nekrose bzw. walled-off necrosis (WON) (5, 6, 9). Letztendlich ist die WON der Folgezustand einer nekrotisierenden Pankreatitis mit ausgedehntem parenchymalen Zelltod (5, 9). **Abbildung 1** und **Abbildung 2** zeigen beispielhaft die endosonographische und die CT-graphische Darstellung einer ausgedehnten WON infolge einer akuten Pankreatitis.

Zu unterscheiden von WON und ANC sind reine Flüssigkeitsverhalte wie der akute (peri-) pankreatische Flüssigkeitsverhalt und die Pseudozyste. Der akute (peri-) pankreatische Flüssigkeitsverhalt (APFC) entsteht in der frühen Phase einer interstitiellen ödematösen akuten Pankreatitis und bildet sich oft spontan ohne Anzeichen einer Infektion von allein zurück. APFC bestehen aus homogener Flüssigkeit ohne eine definierte Wand. Besteht eine APFC länger als 4 Wochen bildet sich eine sogenannte pankreatische Pseudozyste mit einer definierten fibrösen granulösen Wand und einem flüssigen Amylase- und Lipase-haltigen Inhalt aus. Pseudozysten besitzen im Vergleich zu echten Zysten keine epitheliale Zellwand (4, 9). Die Analyse von Drainagekomplikationen bei APFC oder Pseudozysten waren nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Patienten mit WON oder ANC weisen eine erhöhte Morbidität und Mortalität auf (12). Bedingt durch diese Verhalte können starke abdominelle Schmerzen, Superinfektionen, Magen- oder Duodenalstenosen mit Übelkeit und Erbrechen, Gallengangstenosen mit Cholestase, Pankreasgangstenosen, Blutungen, abdominelle Gefäßkompressionen oder selten pankreatico-pleurale Fisteln auftreten. Die Verhalte können dabei einzeln oder multipel in unterschiedlichen Segmenten des Pankreas oder peripankreatisch auftreten (5, 9).

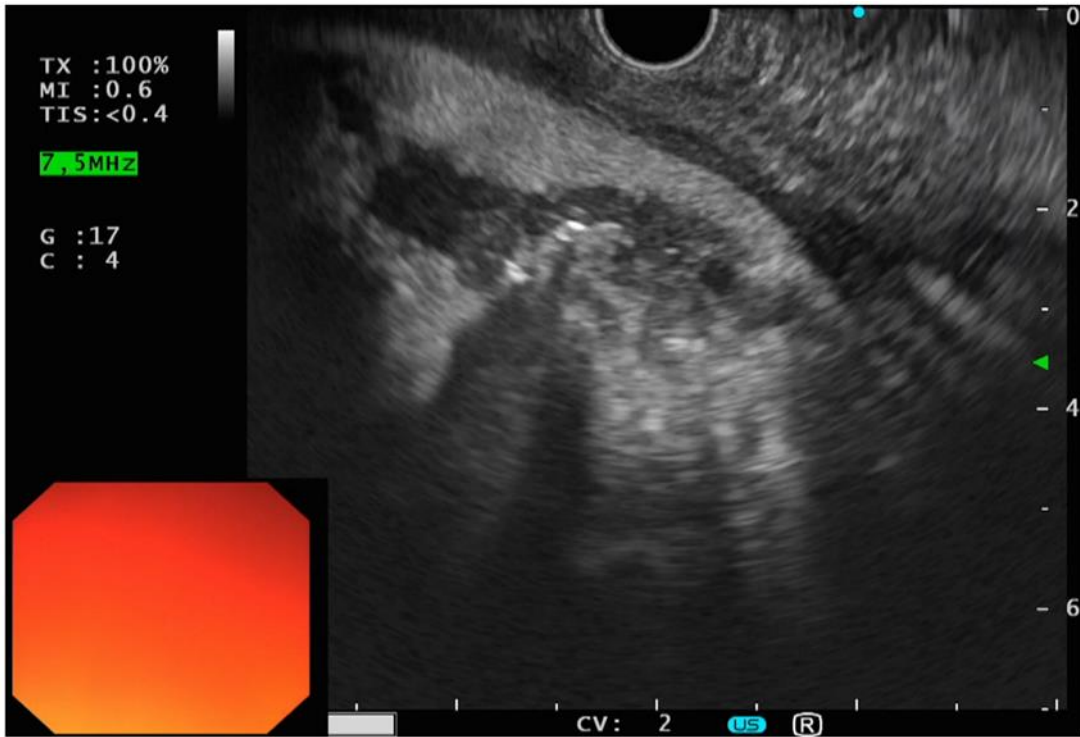


Abbildung 1: Transgastrale endosonographische Darstellung einer ausgedehnten Pankreasnekrose

Endosonographisch zeigt sich die Läsion hier mit einer ausgereiften Wand (walled-off necrosis, WON) sowie ausgedehnten soliden, nekrotischen Arealen bei gleichzeitig nur geringen flüssigen Anteilen.

Abb. Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A. Universitätsmedizin Greifswald



Abbildung 2: Computertomographische Darstellung einer ausgedehnten Pankreasnekrose

Die portal-venöse Phase der CT-Bildgebung zeigt eine walled-off necrosis (WON) des Pankreas nach erfolgter endosonographisch gestützter transgastraler Drainage mit einem Metallstent. Gut zu erkennen sind die schwarzen Lufteinschlüsse in dieser infizierten Nekrose.

Abb. Institut für diagnostische Radiologie und Neuroradiologie. Universitätsmedizin Greifswald

1.2.2 Therapie (peri-) pankreatischer Nekrosen

Grundsätzlich besteht eine Therapieindikation nur für symptomatische (peri-) pankreatische Nekrosen, da ungefähr die Hälfte der Nekrosen a- oder oligosymptomatisch bleiben und sich auch ohne eine Intervention spontan zurückbilden (4). Die Symptomatik bei Nekrosen ist unspezifisch. Je nach Lage und Größe der Läsion leiden Patienten an abdominalen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen oder Völlegefühl. Eine Therapieindikation ergibt sich im Falle einer vermuteten Superinfektion der Nekrose vor allem bei gleichzeitiger Sepsis (4). Als weitere Indikation zur Nekrosedrainage gelten die Kompression großer abdominaler Gefäße, Magenausgangs- oder Duodenalstenosen, Stenosen des Ductus choledochus mit Ikterus oder das Vorliegen einer pankreatico-pleuralen Fistel (12, 13).

Patienten mit infizierten Nekrosen zeigten in einer Metaanalyse eine Mortalitätsrate von bis zu 28,0 % und Patienten mit infizierter Nekrose und Organversagen sogar eine Mortalitätsrate von 35,2 % (14).

Historisch betrachtet stellten die offenen chirurgischen Verfahren lange Zeit die Standardtherapie in der Behandlung von (peri-) pankreatischen Nekrosen dar. Aufgrund des technischen Fortschritts der letzten Jahrzehnte wurden diese jedoch fast vollständig durch minimalinvasive endoskopische oder laparoskopische Verfahren ersetzt. Bezüglich der Letalität und der Morbidität zeigten sich die minimalinvasiven Verfahren gegenüber den offenen chirurgischen Verfahren deutlich überlegen (4, 9, 15). Je nach Studie wird bei minimalinvasiven transmuralen Drainagen eine Erfolgsrate zwischen 79,2 - 85,0 % angegeben (9). Wenn möglich sollte für die Behandlung von Nekrosen immer ein interdisziplinäres Therapiekonzept angestrebt werden (7, 9).

Bei Verdacht auf eine infizierte Nekrose sollte bereits vor der geplanten Intervention eine Antibiose mit einem Carbapenem begonnen werden und nach Erhalt des Antibiogramms entsprechend angepasst werden, um eine gezielte Therapie zu ermöglichen (9). Die häufigsten in superinfizierten Nekrosen nachgewiesenen Bakterienstämme sind dabei Bestandteil der natürlichen Darmflora (4, 10, 13). Bei einem Pilznachweis sollte die Verordnung eines entsprechend wirksamen Antimykotikums erwogen werden (9).

Endoskopische Verfahren weisen eine hohe Erfolgsrate mit niedrigen Komplikations- und Letalitätsraten bei der Drainagetherapie von Nekrosen auf (4). Bei der endoskopischen Drainage wird mittels Stenteinlage eine Verbindung zwischen Nekrose und dem gastrointestinalen Trakt hergestellt. Dies gewährleistet ein Abfließen von Wundsekreten, Eiter und idealerweise auch Nekroseteilen aus der Läsion. Dieser Zugang kann außerdem für spätere Interventionen wie beispielsweise Nekrosektomien verwendet werden. Grundsätzlich gibt es die Möglichkeit, einen transduodenalen oder transgastralen Zugangsweg bei der Drainage zu wählen. Als Alternative oder Ergänzung zur transluminalen Drainage einer Pankreasnekrose gibt es außerdem die Möglichkeit, radiologisch-transkutan eine Drainage zu legen. Die transkutane Vorgehensweise ist jedoch aufgrund einer erhöhten Komplikationsrate in Form von Fistelbildung und verlängerten Hospitalisierungsraten i. d. R. nur Notfallbehandlungen oder Läsionen, die der endoskopischen Drainage nicht zugänglich sind, vorbehalten (4, 9, 12). Zusammenfassend stellt gegenwärtig die endoskopische transgastrale oder transduodenale Drainage mit Implantation von Plastik- oder Metallstents die Therapie der Wahl von (peri-) pankreatischen Nekrosen dar (4, 9).

Hierfür werden die Verhalte mittels linearen endoskopischen Ultraschalles identifiziert und ein geeigneter Drainagekanal ohne interponierte Gefäße aufgesucht. Anschließend erfolgt die Punktion des Verhalts, die Einlage eines Drahtes und die Eröffnung des Verhalts mittels Zystostom. Nach Ballondilatation der so geschaffenen Öffnung in die Nekrosehöhle werden anschließend ein Metallstent (Lumen-apposing metal stents, LAMS) oder (mehrere) Plastik Doppelpigtailstents in den Drainagekanal eingelegt. Die eingelegten Stents halten den Kanal für die Drainage offen und ermöglichen es dem Operateur auch zu einem späteren Zeitpunkt mit dem Endoskop durch den Drainagekanal in die Nekrosehöhle einzudringen und aktiv Nekrosematerial abtragen zu können. Im Falle der dünnen Plastik-Doppelpigtailstents ist anschließend deren erneute Einlage erforderlich, wohingegen die Metallstents einen ausreichenden Durchmesser aufweisen, um einen direkten Zugang in die Nekrosehöhle mit dem Endoskop zu

ermöglichen. Moderne Drainagesysteme vereinfachen die initiale Stentimplantation durch Vereinigung der für die Drainage erforderlichen Werkzeuge in einem einzigen Deliverysystem. Mit diesen kann der endosonographisch dargestellte Verhalt direkt über ein elektrisches Schneidmesser eröffnet und der Stent unmittelbar platziert werden. Ansonsten können Verhalte im Bereich des Pankreaskopfes oder Corpus mit Verbindung zum Ductus pancreaticus außerdem transpapillär drainiert werden. Eine zusätzliche Spülung der Nekrosehöhle mit isotonischer Kochsalzlösung kann möglicherweise Infektionen entgegenwirken (4). Die LAMS sollten allerdings in der Regel nach vier bis spätestens sechs Wochen entfernt werden, um Verwachsungen und Blutungskomplikationen zu vermeiden. Wenn nötig kann darauffolgend auf die Einlage von Plastikpigtaildrainagen umgestellt werden (4, 9). Wenn primär Plastikstents verwendet werden, wird aufgrund retrospektiver Studienergebnisse bezüglich eines verbesserten Therapieerfolges, die Einlage von mehr als einer Pigtail-Drainage empfohlen. (4, 9)

Bei Auftreten von Komplikationen wie Rezidiven, Blutungen oder Stentdislokationen, können endoskopische Rezidiveingriffe oder weitere Maßnahmen in Form von CT-gestützten perkutanen Drainagen oder einer minimal-invasiven chirurgischen Nekrosektomie (Debridements), über einen retroperitonealen oder offen-chirurgischen Zugangsweg, indiziert sein (4, 9). Bei einer zusätzlichen Gallengangsstenose aufgrund einer Nekrose mit Cholestase, sollte zudem ein Stent in den Gallengang eingesetzt werden (4, 9).

1.2.3 Stents

Es werden Plastik- und Metallstents verwendet (**Abbildung 3** und **Abbildung 4**). Aus retrospektiven Analysen und Metastudien geht hervor, dass die Drainage mittels LAMS und Plastikstents nahezu gleichwertig effizient ist (16). Im Vergleich zu Plastikstents weisen LAMS wahrscheinlich ein leicht erhöhtes Risiko für Arrosionsblutungen auf. Die Einlage von Metallstents ist auf ungefähr 4 Wochen limitiert, um spätere Blutungskomplikationen zu vermeiden (4, 12). Die Studienanzahl ist jedoch gering und es fehlen vor allem randomisierte Studien, die einen direkten Vergleich zwischen beiden Stenttypen, auch in Hinsicht auf Komplikationen, erlauben (4).

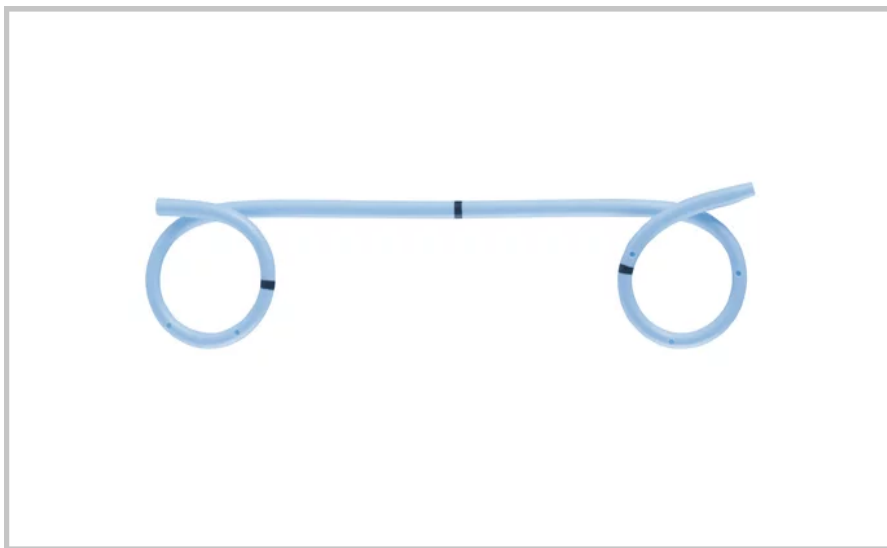


Abbildung 3: Doppel-Pigtail Plastikstent

Abb. Medi-Globe (17)

Plastikstents bestehen aus Polyethylen und sind meist als doppelter Pigtail geformt. Die Pigtails sorgen für eine Verankerung an der luminalen und abluminalen Seite und wirken der Stentdislokation entgegen. Die Stents werden in unterschiedlichen Durchmessern und Längen angeboten (4).

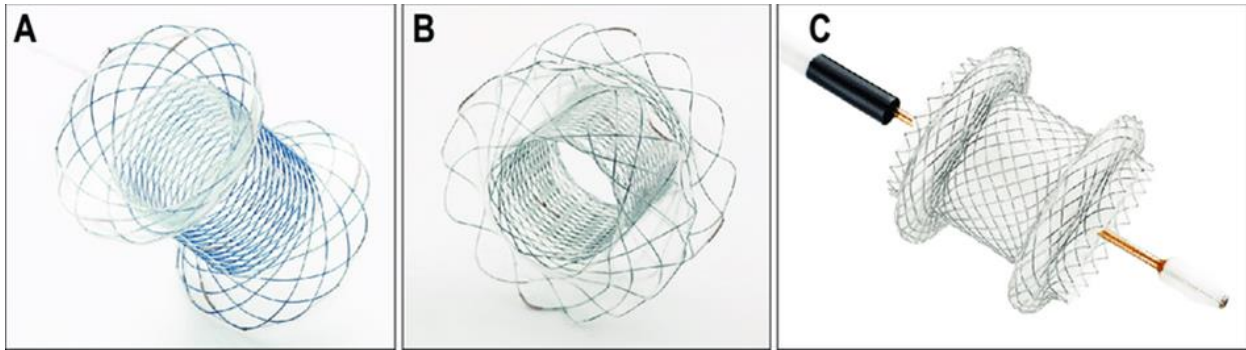


Abbildung 4: Beispiele von Stentsystemen zur endoskopischen Drainage von pankreatischen Nekrosen:

(A) Niti-S NAGI Stent, (B) Niti-S Spaxus Stent, (C) Hot AXIOS Stent, Abb. Taewoong medical und Boston-scientific (18, 19)

Metallstents bestehen beispielsweise aus Nitinol, einer zugfesten Nickel-Titan Legierung. Ursprünglich wurden für die Drainage von Pankreasnekrosen kurze voll gecoverte Gallengangsstents verwendet, die jedoch eine erhöhte Migrationsrate und ein verhältnismäßig kleines Lumen aufwiesen. Aufgrund dessen wurden spezielle Stents mit einem weiteren Lumen und einer kürzeren Länge für die Drainage von pankreatischen Nekrosen entwickelt. Die zugfesten Stents mit einem Lumendurchmesser bis zu 20 mm können außerdem durch ihre Stabilität im Falle einer primären Blutung bei der Schaffung des Drainagekanals als Tamponade fungieren. Ferner fixieren sie die Nekrosewand an der Magen- oder Duodenalwand und wirken somit einer Migration entgegen (4) (**Abbildung 5**).

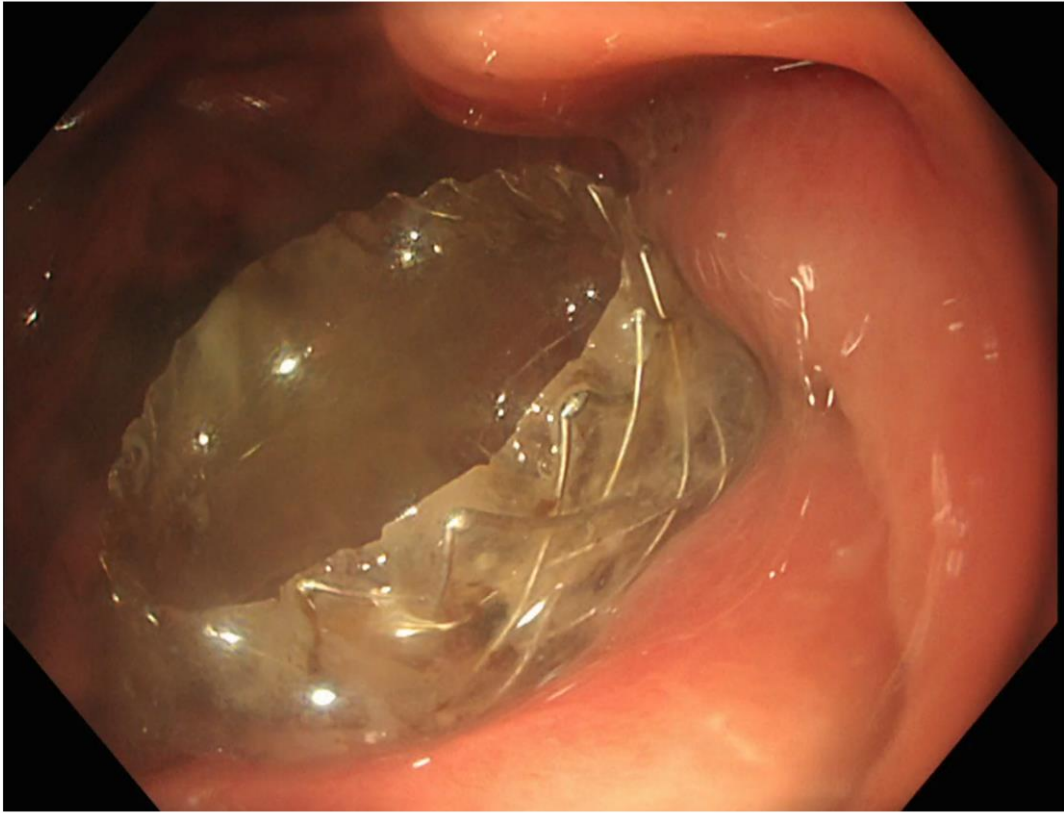


Abbildung 5: Endoskopische Sicht auf einen transgastral implantierten Metallstent in eine pankreatische Nekrose

Abb. Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A. Universitätsmedizin Greifswald

1.3 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Therapie-assoziierte Komplikationen bei der Drainage von (peri-) pankreatischen Nekrosen umfassen Stentdislokationen, akute oder verzögerte Blutungen, residuelle Läsionen, Perforationen, gastroduodenale Ulcerationen, Superinfektionen primär steriler Verhalte oder die systemische bakterielle Aussaat nach Drainage. Die Risikofaktoren für das Auftreten dieser Komplikationen sind bislang überwiegend unklar und nur unzureichend erforscht. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Analyse der Therapie-assoziierten Komplikationen und die Erfassung der damit assoziierten Risikofaktoren bei Patienten mit einer erstmaligen endoskopischen (transgastralen oder transduodenalen) Drainagetherapie bei (peri-) pankreatischen Nekrosen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Gesucht wurden Patientenfälle mit einer erstmaligen endoskopischen Intervention aufgrund einer Pankreasnekrose. Hierfür wurden alle aufgrund einer akuten nekrotisierenden Pankreatitis stationär behandelten Patienten mit erfolgter endoskopischer Drainagetherapie der Universitätsmedizin Greifswald, Innere Medizin A, des Zeitraums 2009 bis 2019 betrachtet. Die Auswahl des Patientenkollektivs verlief unabhängig von Geschlecht und Alters des Patienten sowie der Ätiologie der Pankreatitis. Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald von 2019 vor (BB138/19).

2.2 DATENERHEBUNG

2.2.1 Erhebung der Patientendaten

Die Datenerhebung erfolgte zwischen 2020 und 2021 und hatte keinen Einfluss auf die Studienergebnisse. Alle erhobenen Patientendaten wurden pseudonymisiert in einer Datenbank gespeichert. Die entsprechenden Daten wurden dem Krankenhausinformationssystem Lorenzo und Meierhofer des Universitätsklinikums Greifswald anhand von Arztbriefen und Laborberichten entnommen und mit Hilfe eines eigens hierfür erstellten Fragebogens erfasst (siehe **Anhang**). Dieser zielte darauf ab statistisch verwertbare Daten zur Indikation, klinischem Verlauf, Risikofaktoren und Komplikationen nach transluminaler Drainagetherapien zu erhalten. Alle fehlenden Daten wurden als „missing data“ erfasst.

2.2.2 Klinischer Verlauf und anamnestische Daten

Von Bedeutung war die Dauer des Klinikaufenthaltes, die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung, der Therapieerfolg sowie der Zustand des Patienten bei Entlassung. Des Weiteren wurde die Ätiologie der Pankreatitis erfasst. Zudem wurde ein anhaltender oder zurückliegender Nikotinabusus sowie lebenslange Nikotinabstinenz in die Datenerhebung aufgenommen. Außerdem wurde zwischen einem anhaltenden und vergangenen Alkoholabusus sowie Alkoholabstinenz unterschieden. Neben den Stammdaten wie Alter und Geschlecht wurde auch die Größe und das Gewicht für die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) erfasst. Der Charlson Komorbiditäts Index wurde für die Abschätzung der Morbidität und Mortalität ermittelt. In diesen fließen 19 Grunderkrankungen in unterschiedlicher Gewichtung sowie das Alter des Patienten ein. Je höher der resultierende Score, desto höher ist die 1-Jahres Mortalitätsrate. Dabei werden Erkrankungen wie beispielsweise Myokardinfarkt, chronische Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus, gastrointestinale Ulcera und Niereninsuffizienz etwas niedriger gewichtet als Tumorerkrankungen, Metastasen, AIDS oder schwere Lebererkrankungen wie die Leberzirrhose (20). Als weitere Parameter wurden die medikamentöse Behandlung von bekannten Pankreasinsuffizienzen in Form einer Pankreasenzym-Ersatztherapie (PERT) und die medikamentöse Therapieform eines bekannten Diabetes mellitus erfasst. Des Weiteren wurden vorherige abdominale Operationen und Tumorerkrankungen in den Datensatz aufgenommen.

2.2.3 Diagnostik und Laborparameter

Die Lokalisation der Nekrose wurde mit unterschiedlichen radiologischen Diagnostikverfahren wie Sonografie, Computertomografie, Magnetresonanztomografie oder Endosonografie gesichert. Hierbei wurde die genaue Lokalisation der Pankreasnekrose in Bezug auf die Pankreassegmente (Caput, Corpus, Cauda oder extra-pankreatisch) und die maximale Größenausdehnung bestimmt. Diese Informationen wurden aus den radiologischen Befunden entnommen oder bei fehlenden Messangaben nachträglich aus den radiologischen Bilddaten bestimmt. Um prognostische Faktoren sowie Risikoparameter in Bezug auf den Verlauf einer endoskopischen Drainagetherapie zu erhalten, wurden verschiedene Laborwerte zum Zeitpunkt der Patientenaufnahme sowie nach 48 Stunden in den Datensatz aufgenommen (**Tabelle 1**). Im Rahmen der durchgeführten endoskopischen Drainagen wurden bei V. a. eine Superinfektion in der Regel Proben für mikrobiologische Analysen gewonnen. Durch diese Untersuchungen konnten sterile und infizierte Flüssigkeitsverhalte differenziert werden. Zusätzlich wurde das Ergebnis der venösen Blutkultur als Nachweis der sich im Blut befindlicher Krankheitserreger erfasst. Die nachgewiesenen Keime sowie die daraufhin eingeleitete Antibiose wurden dokumentiert.

Tabelle 1: Erhobene Laborparameter

Laborparameter	Referenzbereich	Einheit
Leukozyten	4.3-10.0	Gpt/l
Hämatokrit	40-51 (M), 35-47 (F)	%
Thrombozyten	140-440	Gpt/l
Hämoglobin	8.6-11.2 (M), 7.4-10.0 (F)	mmol/l
Natrium	135-145	mmol/l
Kalium	3.5-4.6	mmol/l
Calcium	2.1-2.5	mmol/l
HbA1c	< 6.5	%
Glucose	3.9-6.4	µmol/L
Albumin	34-50	g/L
Kreatinin	49-97 (M), 42-80 (F)	µmol/L
Harnstoff	2.5-6.4	mmol/l
Bilirubin gesamt	0-17	mmol/L
Lipase	1.59-6.36	µkatal/l
CRP	<5.0	mg/l
GFR	>60	ml/min
ALAT	0.22-0.77	µmol/L
LDH	0 – 4.22	µkatal/l

Referenzwerte Universitätsklinik Greifswald

2.2.4 Endoskopische Drainagetherapie und Stents

Im Rahmen der Drainagetherapie kamen Kunststoffstents (Doppelpigtailstents) sowie verschiedene Typen von Metallstents zum Einsatz. Es wurden überwiegend Doppelpigtail-Kunststoffstents oder Metallstents vom Typ Niti-S NAGI (TaeWoong Medical, Ilsan, Korea) oder Hot Axios (Boston Scientific, Marlborough, USA) verwendet. Der Niti-S Spaxus Stent wurde lediglich in zwei Fällen eingesetzt (TaeWoong Medical, Ilsan, Korea).

Im Rahmen der Datenerfassung wurde der Zeitraum zwischen der initialen Diagnose einer Nekrose und der ersten endoskopischen Intervention erfasst. Zudem sollte untersucht werden nach welcher Zeit eine Entfernung des Stents vorgenommen wurde, ob Komplikationen auftraten oder ob eine zusätzliche Therapieform eingeleitet werden musste. Weitere Therapieformen waren die CT-gestützte perkutane Drainageanlage, das Video-assistierte retroperitoneale Debridement (VARD) oder die offene Laparotomie. Im Allgemeinen wurden die Stents bei Regredienz der Nekrosen sowie bei Fehlen von Hinweisen für eine persistierende Infektion entfernt.

2.2.5 Unerwünschte Ereignisse während der endoskopischen Drainagetherapie (peri-)pankreatischer Nekrosen

Es wurde zwischen leichten und schweren unerwünschten Ereignissen unterschieden. Zu den leichten unerwünschten Ereignissen zählten beispielsweise Stentdislokationen, Stentobstruktionen, leichte Blutungen ohne Schock und ohne Notwendigkeit einer Bluttransfusion, residuelle Läsionen, erfolglose Drainageversuche oder ein systemisches inflammatorisches Response Syndrom (SIRS) nach Intervention. Die Kategorisierung in ein SIRS erfolgte anhand von mindestens zwei positiven SIRS-Kriterien bestehend aus einer Körpertemperatur über 38°C oder unter 36°C, Herzfrequenz über 90 Schläge pro Minute, Leukozytenzahl über 12000 oder unter 4000 pro μl oder über 10 % unreife Leukozyten im Differentialblutbild, Atemfrequenz über 20 Atemzüge pro Minute oder CO₂-Partialdruck unter 32 mmHg (21). Schwere unerwünschte Ereignisse waren abdominale Perforationen, schwere Blutungen mit Schocksymptomatik oder der Notwendigkeit einer Bluttransfusion und jegliche Komplikationen, die eine Behandlung auf einer Überwachungs- oder Intensivstation indizierten. Regulär geplante Nekrosektomien wurden nicht als unerwünschtes Ereignis gewertet.

2.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Für die statistische Auswertung wurden insgesamt 89 Fälle mit erstmaliger Drainage einer (peri-) pankreatischen Nekrose identifiziert. Alle Analysen wurden mit dem Statistikprogramm `R` (v.3.6.3., <https://www.r-project.org/>) durchgeführt. Für den Vergleich kategorischer Daten wurde ein Chi-Quadrat-Test (Fischer Test, 'fisher.test', 'stats' package) genutzt. Kontinuierliche Daten wurden anhand eines Zweistichproben-Tests ('t.test', 'stats' package) verglichen. Odds Ratios (OR) und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle (CI) wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells berechnet (`glm`, family=`'binomial'`, 'stats' package). P-Werte $<0,05$ stellten ein signifikantes Ergebnis dar. Alle P-Werte wurden bis auf drei Nachkommastellen gerundet. Diagramme wurden mit einem Datenvisualisierungsprogramm erstellt (R Paket `'ggplot2'`) (22).

3 ERGEBNIS

3.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Für die Analyse der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie wurden insgesamt 89 relevante Patientenfälle mit einer erstmaligen Stent-gestützten Drainagetherapie einer (peri-) pankreatischen Nekrose identifiziert. Von diesen kam es in 52 Fällen (58,4 %) postinterventionell zu unerwünschten Ereignissen (UE) von denen 76,9 % leichte UE darstellten. In 37 Fällen (41,6 %) traten postinterventionell keinerlei UE auf. Diese Fälle wurden als Kontrollen verwendet.

Als signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte das Vorliegen eines Diabetes mellitus ermittelt werden. Dies betraf 40,5 % der Patienten der Kontroll-Gruppe wohingegen die Gruppe mit UE nur in 19,2 % einen Diabetes mellitus aufwiesen (**Tabelle 2**). In allen weiteren Patientenmerkmalen konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe mit UE festgestellt werden. Diese beinhalteten sowohl Stammdaten wie Alter, Geschlecht und BMI, als auch Ätiologie der Pankreatitis, Raucheranamnese, Charlson-Komorbiditäts-Index, Behandlungen in Form von Enzym Ersatz Therapien (PERT), sowie unterschiedliche bei Patientenaufnahme erhobene Laborwerte (**Tabelle 2**). Die Patienten waren im Median in beiden Gruppen über 50 Jahre alt. Beide Gruppen zeigten größtenteils eine positive Raucher- und Alkoholanamnese (**Tabelle 2**). Die häufigste Indikation für eine Drainagetherapie stellte in beiden Gruppen der Verdacht auf eine Superinfektion der Nekrosen dar (**Tabelle 3**).

Tabelle 2: Phänotypmerkmale von Fällen mit unerwünschten Ereignissen und unkomplizierten Kontrollfällen

	Gruppe unerwünschte Ereignisse (UE), (n=52)	Kontrollen (n=37)	Fehlende Daten (%)	p-Wert
Alter (Jahre)	62.5 (46.8-69.2)	55.0 (48.0-63.0)	0	0.292
weibliches Geschlecht (%)	26.9	24.3	0	0.811
Body Mass Index (kg/m ²)	24.5 (22.5-26.9)	24.3 (22.3-26.7)	7.5	0.693
Raucher Anamnese	56.1	66.7	13.5	0.361
Ätiologie der Pankreatitis (%)			0	0.763
Äthyltoxisch	40.4	48.6		
Biliär	34.6	24.3		
Idiopathisch	19.2	21.6		
Andere	5.8	5.4		
Charlson Komorbiditäts Index	3.0 (2.0-5.0)	3.0 (1.0-5.0)	0	0.441
Diabetes mellitus (%)	19.2	40.5	0	0.033 *
PERT (%)	28.8	40.5	0	0.265
Geschichte nicht pankreatischer Malignitäten (%)	7.7	5.4	0	1.000
Geschichte abdominaler Chirurgie (%)	21.2	27.0	0	0.615
Leukozyten (Gpt/l)	11.4 (8.2-18.1)	10.5 (9.0-16.0)	0	0.784
Hämoglobin (mmol/l)	7.6 (6.2-8.6)	7.5 (6.6-8.2)	0	0.916
Hämatokrit (%)	37.6 (31.8-43.2)	37.0 (33.6-40.2)	0	0.994
Thrombozyten (Gpt/l)	278.5 (208.2-389.5)	303.0 (197.0-384.0)	0	0.746
eGFR < 60 ml/min (%)	28.8	16.2	0	0.210
Harnstoff (mmol/l)	2.3 (1.8-4.2)	2.3 (1.6-3.2)	4.5	0.168
Albumin (g/l)	26.0 (20.0-35.0)	28.0 (23.2-33.2)	18.0	0.475
Lipase (µkatal/l)	7.4 (2.7-68.2)	7.2 (2.1-16.2)	9.0	0.104
ALT (µkatal/l)	0.5 (0.3-0.8)	0.4 (0.3-0.6)	4.5	0.130
Bilirubin (µmol/l)	8.5 (5.7-13.1)	8.7 (5.7-11.4)	0	0.494
CRP (mg/l)	111.5 (10.0-196.8)	114.0 (13.8-210.8)	1.1	0.878

Kontinuierliche Daten sind im Median angegeben (1.-3.Quartil). Kategoriale Variablen werden als Prozentsätze angezeigt. Alle Werte sind auf eine Dezimalstelle gerundet. * gibt ein signifikantes Ergebnis ($p < 0.05$) an. ALT: Alanin Aminotransferase. AP: Akute Pankreatitis. CRP: C-reaktives Protein. eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. PERT: Pankreatische Enzyersatztherapie. Tab. modifiziert nach (23).

Tabelle 3: Behandlungsmerkmale von Fällen mit unerwünschten Ereignissen und unkomplizierten Kontrollfällen

	Gruppe unerwünschte Ereignisse (UE), (n=52)	Kontrollen (n=37)	Fehlende Daten (%)	p-Wert
Indikation für Drainage (% , mehrfach möglich)				
Infektion	51.9	48.6	0	0.831
Schmerzen (ausschließlich)	19.2	18.9	0	1.000
Zunahme der Läsion	13.5	16.2	0	0.767
Gastrik Outlet Obstruktion	11.5	13.5	0	1.000
Gallengangsobstruktion	1.9	5.4	0	0.568
Andere	11.5	2.7	0	0.232
Verwendeter Stent bei initial Therapie (%)			0	0.384
Plastik Pigtail Stent(s)	46.2	35.1		
LAMS	53.8	64.9		
Art der Läsion (%)				0.645
WON	96.2	91.9	0	
ANC	3.8	8.1	0	
Lokalisation der Läsion (% , mehrfach möglich)				
Caput	30.8	27.0	0	0.814
Corpus	59.6	45.9	0	0.281
Cauda	50.0	59.5	0	0.398
Maximaler Durchmesser der Läsion (cm)	10.9 (8.4-15.1)	7.6 (6.0-10.0)	0	<0.001 *
Ergebnis positive Nekrosekultur (%)	79.6	38.9	4.5	<0.001 *
Ergebnis positive Blutkultur (%)	26.3	21.1	36.0	0.754
Antibiose Therapie (%)	100.0	97.3	0	0.416
Höchste klinische Versorgungsstufe (%)				0.054
Intensiv Station/Wachstation	48.1	27.0	0	
Mittlere Versorgungsstufe	26.9	24.3	0	
Reguläre Station	25.0	48.6	0	
Notwendigkeit für erneute Intervention (% , mehrfach möglich)				
Endoskopisch	63.5	0	0	<0.001 *
Interventionelle Radiologie	44.2	-		
Chirurgisch	28.8	-		
Chirurgisch	9.6	-		
Krankenhausverweildauer (Tage)	21.0 (11.8-63.0)	14.0 (7.0-31.0)	0	0.003 *
Dauer endoskopischen Drainage (Tage)	65.0 (47.8-103.2)	64.5 (51.2-129.0)	9.5	0.853
Totale Mortalität (%)	15.4	5.4	0	0.185
Therapiebedingte Mortalität (%)	1.9	0	0	1.000

Kontinuierliche Daten sind im Median angegeben (1.-3.Quartil). Kategoriale Variablen werden als Prozentsätze angezeigt. Alle Werte sind auf eine Dezimalstelle gerundet. * gibt ein signifikantes Ergebnis (p<0.05) an. ANC: Acute necrotic collection. LAMS: Lumen-apposing metal stent. WON: Walled-off necrosis. Tab. modifiziert nach (23).

3.2 KLINISCHER VERLAUF

3.2.1 Unerwünschte Ereignisse

In der UE-Gruppe zeigten 76,9 % der Fälle lediglich leichte UE größtenteils in Form von Stentdislokationen (28.1 %), residuellen Läsionen (18.0 %) oder Stentobstruktionen (11.2 %) (**Abbildung 6**). Schwere UE traten nur in 23,1 % der Fälle auf.

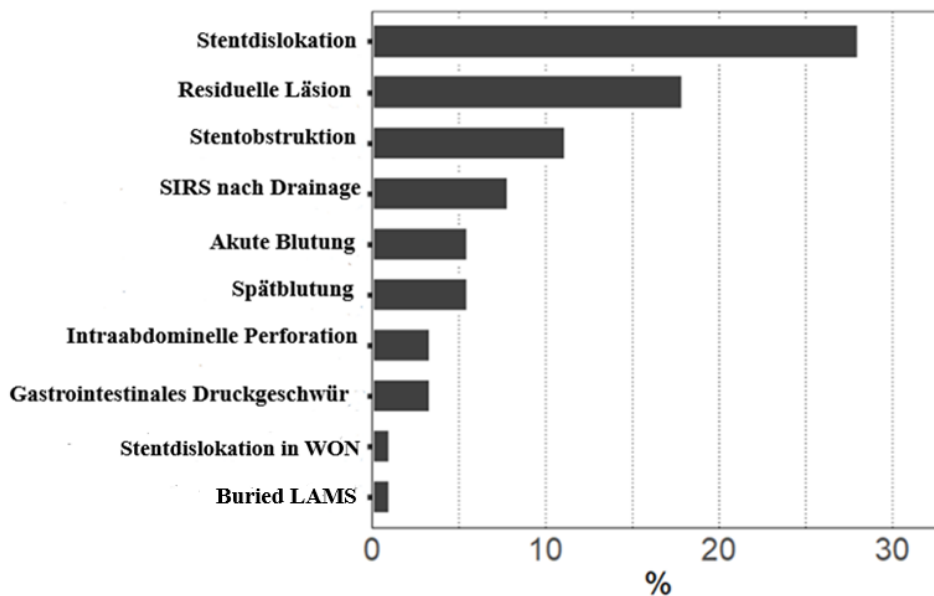


Abbildung 6: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen während der endoskopischen Drainagetherapie

Die Abbildung zeigt den Prozentsatz der Fälle mit Auftreten des jeweiligen unerwünschten Ereignisses. Mehrere unerwünschte Ereignisse in einem Fall waren möglich. LAMS: Lumen-apposing metal stent. SIRS: Systemic inflammatory response syndrome. WON: Walled-off necrosis. Abb. modifiziert nach (23).

Des Weiteren zeigte sich die Krankenhausverweildauer bei Patienten mit UE signifikant erhöht ($p=0,003$). Die mediane Krankenhausverweildauer betrug in der UE-Gruppe 21 Tage und in der Kontrollgruppe lediglich 14 Tage. Tendenziell ($p=0,054$) benötigten sie im Vergleich zur Kontrollgruppe häufiger eine höhere klinische Versorgungsstufe (**Tabelle 3**). 48,0 % der Patienten mit UE befanden sich während ihres Klinikaufenthaltes auf der Intensivstation und wohingegen nur 27,0 % der Patienten aus der Kontrollgruppe eine intensiv-medizinische Betreuung benötigten (**Tabelle 3**).

Aus der statistischen Analyse gehen vor allem zwei signifikante Faktoren für das Auftreten von UE nach einer endoskopischen Drainagetherapie hervor (**Tabelle 3**). Zum einen eine positive Nekrosekultur (6,1 (2.3-16.1), OR 95%-KI, $p<0,001$) und zum anderen ein höherer maximaler Durchmesser der Nekrose (1.3 (1.1-1.5) OR: 95%-KI, bei Erhöhung des Nekrose Durchmessers um 1 cm, $p<0,001$). In der UE-Gruppe zeigten 79,6 % der Patienten eine Infektion der Nekrose wohingegen nur 38,9 % Patienten der Kontrollgruppe eine Infektion entwickelten (**Tabelle 3**).

3.2.2 Endoskopische Drainagetherapie und Stents

In der UE-Gruppe wurden zu 46,2 % Plastikstents und 53,8 % Metallstents verwendet. In der Kontrollgruppe war mit 35,1 % Plastikstents und 64,9 % Metallstents die Verteilung ähnlich. Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von UE im Vergleich bei der Nutzung von Metallstents und Plastikstents ermittelt werden (**Tabelle 3 und 4**). Nominal fielen jedoch erhöhte Werte bezüglich Stentobstruktionen und Spätblutungen bei der Verwendung von Metallstents auf, auch wenn diese Unterschiede nicht signifikant waren. Auf der anderen Seite zeigten sich bei der Verwendung von Plastikstents nominal fast doppelt so viele residuelle Läsionen im Vergleich zu Metallstents, allerdings ebenfalls mit fehlender statistischer Signifikanz (**Tabelle 4**).

Tabelle 4: Vergleich der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei der Verwendung von Lumen-apposing Metallstents und Plastikstents

	LAMS (n=55)	Plastikstent (n=48)	p-Wert
Stentdislokation	21.8	29.2	0.496
Residuelle Läsion	10.9	22.9	0.118
Stentobstruktion	12.7	4.2	0.170
SIRS nach Drainage	3.6	10.4	0.247
Akute Blutung	3.6	4.2	1.000
Spätblutung	7.3	2.1	0.369
Andere seltene Komplikationen	10.9	6.2	0.498
Komplikation mit tödlichem Verlauf	1.8	0	1.000
Jedliches unerwünschtes Ereignis	49.1	54.2	0.694

Kategoriale Variablen werden als Prozentsätze angezeigt. Alle Werte sind auf eine Dezimalstelle gerundet. LAMS: Lumen-apposing metal stent. SIRS: Systemic inflammatory response syndrome. Tab. modifiziert nach (23).

Die mediane Gesamtdauer der endoskopischen Drainage betrug in der UE-Gruppe 65,0 Tage und in der Kontrollgruppe 64,5 Tage. In der UE-Gruppe mussten in 63,5 % der Fälle Wiederholungseingriffe erfolgen. Diese konnten in den meisten Fällen (44,2 %) wieder endoskopisch durchgeführt werden. Eine zusätzliche radiologische Intervention musste in 28,8 % eingeleitet werden. In nur 9,6 % der Fälle war ein chirurgisches Vorgehen notwendig.

3.2.3 Mikrobiologische Ergebnisse der Nekrosekultur

In 79,6 % der Fälle in der UE-Gruppe konnte eine positive Nekrosekultur nachgewiesen werden, wohingegen dies auf nur 38,9 % der Kontrollfälle zutraf (**Tabelle 3**). **Abbildung 7** zeigt die Häufigkeit des Nachweises der einzelnen Erreger in der Nekrosekultur in der Gesamtgruppe aller Fälle. **Abbildung 8** zeigt den direkten Vergleich des Erregernachweises zwischen der UE-Gruppe und den unkomplizierten Kontrollfällen. Hier zeigte sich in der Einzeldarstellung ein häufigerer Nachweis von *Pseudomonas (P.) aeruginosa* in der UE-Gruppe mit 14.3 % als in den Kontrollen ohne UE (0 %, p=0,014). Des Weiteren konnten in der UE-Gruppe *Enterococcus (E.) faecalis* und *E. faecium* mit 14.3 % und 40.8 % tendenziell (p=0,066 bzw. p=0,084) häufiger als in den Kontrollen mit 2.8 % bzw. 22.2 % nachgewiesen werden (**Abbildung 8**). Lediglich nominal häufiger war der Nachweis von *Candida (C.) albicans* in der UE-Gruppe mit 26.5 % gegen

13,9 % in Kontrollen ($p=0,188$). Insgesamt war der Erregernachweis in den Nekrosekulturen stark mit dem Auftreten von Stentobstruktionen assoziiert. So zeigten sich in 90 % der UE-Fälle mit Stentobstruktion eine positive Kultur im Vergleich zu 38,9 % bei Kontrollpatienten ohne UE ($p<0,001$). Ebenfalls zeigten Patienten bei denen Stentdislokationen oder residuelle Läsionen auftraten mit 87,5 % bzw. 86,7 % ($p=0,002$ bzw. $p=0,010$) häufiger positive Kulturen als die Kontrollpatienten ohne unerwünschtes Ereignis (**Abbildung 9A**). Zusätzlich konnten in 77,8 % der Fälle mit akuten oder verzögerten Blutungskomplikationen eine Infektion der Nekrose nachgewiesen werden, was jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Signifikanz zeigte ($p=0,061$). Der Großteil der Patienten aus beiden Gruppen erhielt eine antibiotische Begleittherapie. In der UE-Gruppe nahezu 100 % und in der Kontrollgruppe 97,3% (**Tabelle 3**). Als zweiter signifikanter mit dem Auftreten von UE assoziierter Faktor konnte der Durchmesser der Läsion ermittelt werden. Im Median wiesen die Läsionen in der UE-Gruppe einen Durchmesser von 10,9 cm auf. In der Kontrollgruppe betrug der Durchmesser 7,6 cm (**Tabelle 3**). Die häufigsten UE stellten hier Spätblutungen, das Auftreten von residuellen Läsionen und Stentdislokationen dar (**Abbildung 9 B**)

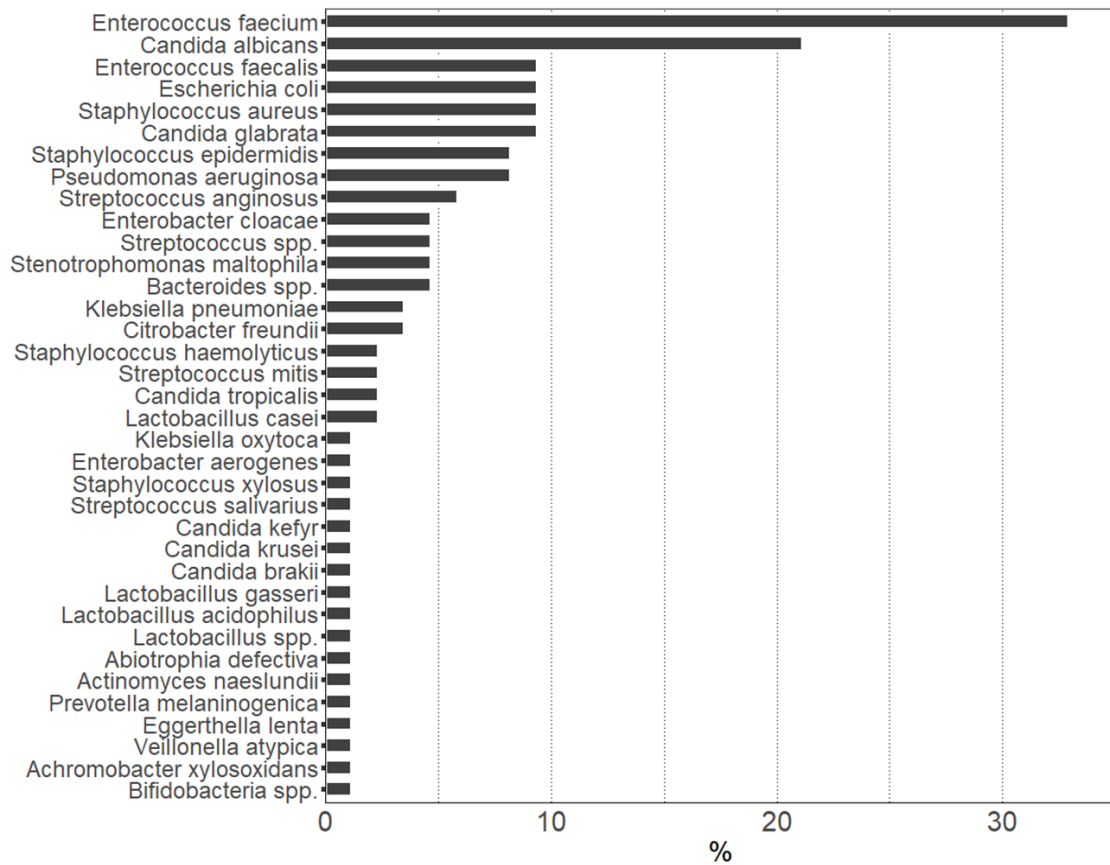


Abbildung 7: Ergebnisse der Flüssigkeits- und Nekrosekulturen

Angegeben ist die Rate der Ergebnisse von der Flüssigkeits- oder Nekrosekultur für die jeweilige Bakterien- oder Pilzspezies. Abb. modifiziert nach (23).

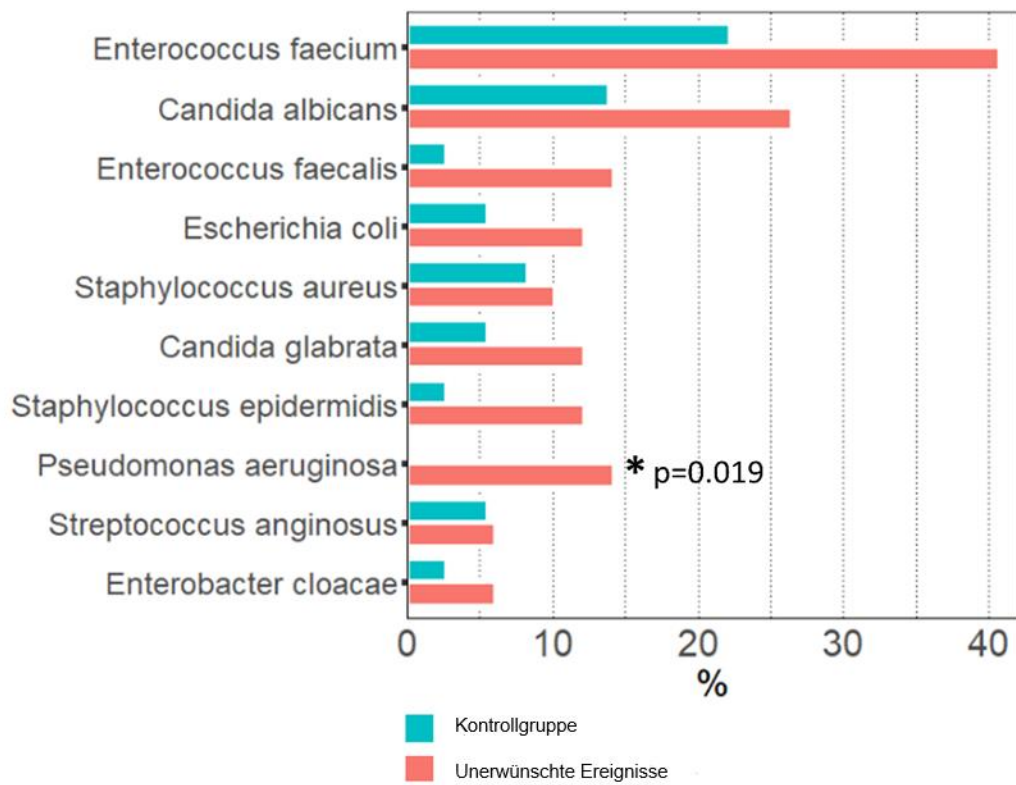


Abbildung 8: Vergleich der Ergebnisse der Flüssigkeits- oder Nekrosekultur zwischen Kontrollen und Fällen von unerwünschten Ereignissen

*zeigt einen signifikanten ($p < 0.05$) Unterschied im Vergleich zu Kontrollen an. Abb. modifiziert nach (23).

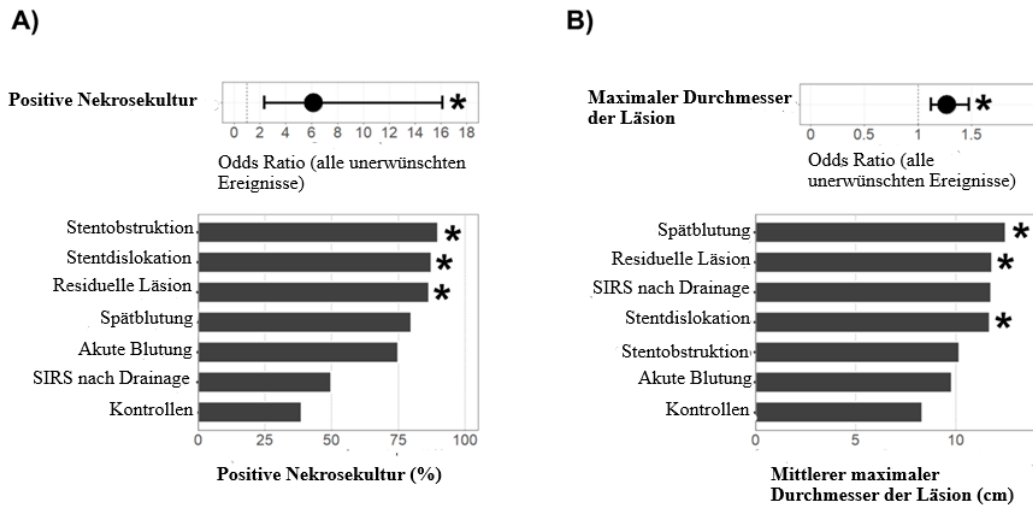


Abbildung 9: Behandlungsmerkmale bei unerwünschten Ereignissen während der endoskopischen Drainage-therapie pankreatischer Nekrosen

A) Oben dargestellt ist das Odds-Ratio (OR) inklusive 95 % - Konfidenzintervall (95 %-KI) für das Auftreten von irgendeinem unerwünschten Ereignis (UE) im Falle des positiven Nachweises von Erregern in der Nekrosekultur. Das Balkendiagramm unten stellt den Anteil der positiven Nekrosekulturen aufgeteilt für die einzelnen spezifischen UE im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne UE dar. B) Darstellung des OR (95 %-KI) für das Auftreten von UE im Zusammenhang mit zunehmender Größe der pankreatischen Nekrose (oben). Das Balkendiagramm zeigt den durchschnittlichen maximalen Größendurchmesser der pankreatischen Nekrosen in den Subgruppen mit den einzelnen UE im Vergleich zu den Kontrollen. *zeigt einen signifikanten ($p < 0.05$) Unterschied im Vergleich zu Kontrollen an. Abb. modifiziert nach (23).

3.2.4 Mortalitätsrate

Die Mortalität betrug 15,4 % in der UE-Gruppe und war im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit 5,4 %, höher. Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant ($p=0,185$). Lediglich ein Patient verstarb in Folge eines schweren UE nach endoskopischer Stentimplantation. Hierbei handelte es sich um eine schwere Spätblutung an Tag 11 nach Implantation eines Metallstents (**Tabelle 3**).

4 DISKUSSION

Das Ziel dieser Studie war die retrospektive Analyse von unerwünschten Ereignissen (UE) und der damit assoziierten Risikofaktoren bei Patienten mit einer erstmaligen endoskopischen transmuralen Drainagetherapie von (peri-) pankreatischen Nekrosen. Es wurden Patienten mit erstmaliger endoskopischer Drainagetherapie einer (peri-) pankreatischen Nekrose unabhängig von der Ätiologie der Pankreatitis miteinbezogen. Rund 58,4 % der Patienten zeigten im Verlauf der Drainagetherapie ein UE. Allerdings war dies in der Mehrzahl der Patienten (76,9%) nur ein leichtes UE. Die Patientencharakteristika zeigten in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, BMI, Ätiologie der Pankreatitis oder Komorbiditätsindex.

4.1 RISIKOFAKTOR INFIZIERTE NEKROSE

Als Hauptfaktor für komplizierte Verläufe während der Drainagetherapien konnte eine positive Nekrosekultur als Hinweis auf eine Superinfektion der Nekrosen identifiziert werden. Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger der Nekrosekulturen waren Mikroorganismen aus der natürlichen Darmflora wie *E. faecium*, *Escherichia (E.) coli* oder *C. albicans*. Positive Nekrosekulturen waren insbesondere signifikant häufiger nachweisbar bei Drainagefällen mit den UE Stentobstruktion, Stentdislokation oder residueller Läsion. Fälle mit Blutungskomplikationen wiesen nominal eine erhöhte Rate an positiven Nekrosekulturen auf, der Unterschied war allerdings nicht signifikant (**Abbildung 9**).

Es wird angenommen, dass Infektionen von Nekrosen auf einer Translokation von Bakterien der natürlichen Darmflora beruhen. Für die Stabilität und Regulation der natürlichen Darmflora ist eine gesunde Pankreasfunktion von größter Bedeutung (24, 25). Doch gerade diese ist oftmals bei Patienten mit einer Pankreatitis gestört und führt zu einer Dysbiose der natürlichen Darmflora (25, 26, 27). Eine Studie im Mausmodell hat gezeigt, dass eine Dysbiose der Darmflora bei akuter Pankreatitis in Kombination mit lokaler oder systemischer Immunsuppression und einer gestörten Barrierefunktion, eine Translokation von Darmbakterien in Bereiche der Nekrose begünstigen kann (28).

Auch Patienten mit Diabetes mellitus weisen eine veränderte Zusammensetzung der natürlichen Darmflora mit einer erhöhten Anzahl von fakultativ pathogenen Keimen und Instabilität des Darmmikrobioms auf (24). Insofern würde man einen erhöhten Anteil an Diabetespatienten in der UE-Gruppe erwarten. Allerdings zeigte sich stattdessen in der vorliegenden Studie ein höherer Anteil von Diabetespatienten in der Kontroll-Gruppe im Vergleich zur UE-Gruppe (**Tabelle 2**). Möglicherweise waren die Diabetespatienten in unserem Kollektiv bereits medikamentös gut eingestellt und folgten einem diabetischen Ernährungsplan, der sich wiederum protektiv auf eine gesunde Darmflora auswirken könnte. Davon abgesehen wäre es auch denkbar, dass in der Gruppe der Diabetespatienten das Volumen des exokrinen Pankreas bereits vor dem Ereignis der akuten Pankreatitis reduziert und deshalb das Ausmaß der lokalen Inflammation im Rahmen der Pankreatitis geringer war. Abschließend bleibt die genaue Ursache dieser Beobachtung unklar. Es bedarf der besonderen Erwähnung, dass die Hinzunahme des Faktors Diabetes mellitus in das Regressionsmodell zur Assoziation des Auftretens von UE mit der positiven Nekrosekultur zu keiner relevanten Änderung des Signifikanzniveaus führte.

In Studien zur Untersuchung der Ursachen von Obstruktionen bei Gallengangsstents konnte die erhöhte Biofilmbildung und Agglutination bei übermäßigem Bakterienwachstum bereits als Risikofaktor identifiziert werden (29). Auch ein vermehrtes Bakterienaufkommen oder das Vorhandensein von *C. albicans* fördern die Biofilmbildung und Agglutination (30–32). Zudem gibt es Vermutungen, dass Stentobstruktionen die Rate an Superinfektionen der Nekrose erhöhen können. Diese Beobachtungen könnten das gehäufte Auftreten von Stentobstruktionen bei Superinfektionen der Nekrose erklären.

Die erhöhte Frequenz von Stentdislokationen könnte ebenfalls mit dem Vorhandensein von Mikroorganismen in den Nekrosen zu erklären sein. Bakteriell induzierte Entzündungsreaktionen könnten die Stentfixierung in der Läsion aufgrund einer gestörten Wundheilung beeinträchtigen. Für die Wundheilung ist eine intakte Infektionsbarriere, bestehend aus einem gesunden Epithel, entscheidend (33, 34).

Viele Mikroorganismen verfügen über zahlreiche Virulenzfaktoren, die die Wundheilung negativ beeinflussen (33, 34). So konnte für *P. aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* eine inhibierende Wirkung auf die epitheliale Zellmigration und auf Fibroblasten nachgewiesen werden. Ursächlich stehen hier unter anderem Lipopolysaccharide (LPS) in Verdacht (34, 35). LPS bilden Hauptbestandteil der äußeren Membran von Gram-negativen Bakterien wie *E. coli* und *P. aeruginosa* (36). Experimentell zeigten sich in einer anderen Arbeit LPS ursächlich für die gestörte Wundheilung der Magengeschwüre. Die LPS von *E. coli* führten hier durch die endotoxische Wirkung zu einem verminderten mukosalen Blutfluss und einer Stimulation proinflammatorischer Prozesse mit vermehrter Zytokin Ausschüttung (36). Eine weitere in vitro Studie konnte eine gestörte Wundheilung in mechanisch beschädigten intestinalen Epithelien aufgrund eines von *E. coli* produzierten zytotoxischen Nekrose Faktor 1 (CNF1) nachweisen (33). Die Voraussetzung für eine optimale Wundheilung ist ein intaktes Zytoskelett mit einer funktionierenden Zellmigration. Der CNF1 inhibierte jedoch eine entscheidende Funktion für die Ausbildung eines intakten Zytoskeletts und verminderte so die Zellmigration bei der Wundheilung (33). In dieser Studie konnte *E. faecalis* ebenfalls vermehrt den infizierten Nekrosen nachgewiesen werden (33). Obwohl Infektionen mit dem *E. faecalis* klinisch von hoher Relevanz sind, ist über den eigentlichen Pathomechanismus noch wenig bekannt. Autoren einer in vitro Studie über die Wundheilung bei Wundinfektionen mit *E. faecalis* postulierten eine naheliegende Immunmodulation und verzögerte Wundheilung durch *E. faecalis*. Es konnte auch die Fähigkeit von *E. faecalis* zur Immunmodulation in Form von einer Makrophagensupprimierung und einer erniedrigten Zytokinkonzentration beobachtet werden. Ein Resistenzfaktor führte zudem zu einer Zunahme und Ausbreitung von *E. faecalis* in der Wunde (35). Zusammenfassend könnten die beschriebenen negativen Einflüsse der Erreger auf die Wundheilung zur erhöhten Rate von Stentdislokationen oder Blutungsereignissen in der UE-Gruppe beigetragen haben.

4.2 RISIKOFAKTOR DURCHMESSER DER LÄSION

Als zweiter signifikanter Risikofaktor konnte ein höherer Durchmesser der Läsion definiert werden. Mit zunehmendem Durchmesser der Läsion zeigten sich gehäuft vor allem UE in Form von postinterventionellen Blutungen, residuellen Läsionen und Stentdislokationen gegenüber Kontrollpatienten. Mit Zunahme des Durchmessers der Pankreasläsion kann es zu Kompressionen der Nachbarorgane wie beispielsweise Pfortader, Magen und Leber kommen. Eine Kompression des Ductus Choledochus fördert das Auftreten einer Cholestase (9). Zudem scheint ein zunehmender Durchmesser der Läsion ein prädiktiver Faktor für das Risiko einer postinterventionellen Sekundärinfektion der Nekrose darzustellen (9, 37). Eine Metanalyse zeigte eine Infektion von Nekrosen im Verlauf zwischen 20 % und 40 % (14). Ferner ist die transgastrale oder transduodenale Platzierung des Stents bei erhöhtem Durchmesser der Pankreasnekrose insofern erschwert, als das peripher gelegene Anteile der Nekrose durch den Stent möglicherweise nur unzureichend drainiert werden.

4.3 KRANKENHAUSVERWEILDAUER

Die Statistik zeigte eine signifikant erhöhte Krankenhausverweildauer bei Patienten mit UE im Zuge der Drainagetherapie. Fast die Hälfte der Patienten (48,1 %) mit UE benötigen während des Klinikaufenthaltes eine intensivmedizinische Versorgung und weitere 26,9 % mussten zumindest auf einer Intermediate Care (IMC) Station versorgt werden. Die Gesamtkrankenhausverweildauer betrug in der UE-Gruppe im Median 21 Tage. Dies bedeutet eine erhebliche Belastung der Versorgungsstrukturen durch dieses Erkrankungsbild und assoziierte Komplikationen. Nach Angaben des statistischen Bundesamts stieg insgesamt zwischen 2006 und 2016 die Anzahl der Belegtage auf deutschen Intensivstationen um ca. 19 % (38). Aufgrund des demografischen Wandels und der steigenden Patientenzahlen, die zu einem erhöhten Behandlungsbedarf führen, sind die maximalen Bettenkapazitäten oft schnell erreicht. Zudem ist die Anzahl an Kliniken und Krankenhäusern in Deutschland seit Jahren rückläufig (39). Ein steigender Bedarf für die Zukunft ist zu erwarten, nicht zuletzt aufgrund von Pandemien wie Covid-19 und wiederkehrender anderer saisonaler Infektionskrankheiten. Eine Optimierung von Behandlungsverfahren zur Drainage von (peri-) pankreatischen Nekrosen um die Krankenhausverweildauer möglichst gering zu halten, ist daher nicht nur aus medizinischen, sondern auch aus gesundheitsökonomischen Gründen gegeben.

4.4 MORTALITÄT

Aus einer Metaanalyse aus dem Jahr 2016 mit 6.970 Patienten ging eine Mortalitätsrate von 28 % bei Patienten mit infizierten Nekrosen und Organversagen hervor (14). Bei Patienten mit sterilen Nekrosen waren es lediglich 13 % (14). In der vorliegenden Studie fiel die Mortalitätsrate mit 15,4 % in der UE-Gruppe und 5,4 % in der Kontrollgruppe deutlich geringer aus. Dies kann grundsätzlich durch eine zwischenzeitlich bessere Versorgung der Patienten oder auch durch eine geringere Fallschwere der Patienten an unserem Zentrum bedingt sein. Es ist nicht auszuschließen, dass in Kollektiven mit höherer Mortalität möglicherweise auch andere als in dieser Studie definierten Faktoren eine Rolle bei der Entwicklung von UE während der Drainagetherapie von (peri-) pankreatischen Nekrosen spielen.

4.5 STENTS ZUR ENDOSKOPISCHEN DRAINAGETHERAPIE

In der vorliegenden Arbeit konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf eine mögliche Überlegenheit von Metallstents im Vergleich zu Plastikstents ermittelt werden. Es waren allerdings mehrere nominale Unterschiede erkennbar. Die Raten an residuellen Läsionen betrug 22,9 % bei der Verwendung von Plastikstents im Vergleich zu 10,9 % bei Metallstents. Eine andere retrospektive Multi-Center Studie konnte ein ähnliches Ergebnis mit höheren Raten von Restverhalten bei der Verwendung von Plastikstents nachweisen (40). Die Rate an Stentobstruktionen war in der vorliegenden Arbeit bei Verwendung von Metallstents nominal höher als bei Plastikstents. Dies könnte allerdings auch darauf zurückzuführen sein, dass Obstruktionen bei Plastikstents mit kleineren Durchmessern schwerer erkennbar sind und somit seltener von dem Behandler dokumentiert werden.

In der vorliegenden Studie wurde lediglich ein tödlicher Vorfall als Folge einer transmuralen Drainage einer Pankreasnekrose erfasst. Hierbei handelte es sich um eine postinterventionelle verzögerte Blutung 11 Tage nachdem ein Metallstent eingesetzt wurde. Dies verdeutlicht noch einmal das Risiko für seltene schwere Komplikationen wie Spätblutungen bei der Verwendung von Metallstents, welches bereits in anderen Studien berichtet wurde (41, 42). Bei allen anderen verzeichneten Komplikationen konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen Metall- und Plastikstents verifiziert werden. Auch eine randomisierte Studie und eine Metaanalyse bestehend aus 30 Studien kamen zu dem Ergebnis, dass es bezüglich des klinischen Erfolgs der

Drainagetherapie keine wesentlichen Unterschiede zwischen Plastik- und Metallstents gibt (16, 43). Die meisten Arbeiten, die den Therapieerfolg von Plastik- und Metallstents miteinander verglichen haben, sind bislang retrospektiver Natur und somit anfällig für Verzerrungen. Hier werden in Zukunft noch weitere randomisiert-kontrollierte Studien benötigt.

4.6 LIMITATION DER STUDIE

Methodisch bedingt unterliegt die vorliegende Studie mehreren Limitationen. Da die Studie nur an einem tertiären Zentrum durchgeführt wurde ist die Reliabilität verringert. Andere Patientenstrukturen mit geringerer oder höherer Fallschwere können grundsätzlich die Ergebnisse beeinflussen. Darüber hinaus konnte bei diesen insgesamt eher in geringer Frequenz durchgeführten Eingriffen der endoskopischen Drainagetherapie von (peri-) pankreatischen Nekrosen nur eine relativ kleine Gruppe von Patienten betrachtet werden. Daraus resultierte, dass die statistische Power für die Assoziationsanalyse von selteneren UE limitiert war. Für ein größeres Patientenkollektiv zur Assoziationsanalyse seltenerer Faktoren wäre ein multizentrisches Vorgehen erforderlich. Zudem sind retrospektive Studien im Vergleich zu prospektiven randomisiert-kontrollierten Studien eingeschränkt objektiv, wie sich bereits in anderen Studien über den Vergleich zwischen Metall- und Plastikstents zeigte (16, 43). Die Vorlieben bezüglich der Stentauswahl oder die Fähigkeiten des Behandlers können retrospektive Studien beispielsweise beeinflussen (16). Hier werden in Zukunft noch mehr unabhängige randomisiert-kontrollierte Studien benötigt. Des Weiteren sind in retrospektiven Studien nicht immer alle Variablen die von Interesse sind bestimmt oder dokumentiert, sodass zwangsläufig ein Informationsverlust und teils fehlende Daten die Folge sind.

Eine weitere Limitation stellt der Nachweis des Keimspektrums der Nekrosekulturen dar. Die überwiegend anaerobe Darmflora kann mit den in der klinischen Routine eingesetzten Kulturmethoden nur sehr eingeschränkt mit einer geringen Sensitivität erfasst werden. Für eine komplette Erfassung der Erregersituation in den Nekrosen wären genomische Verfahren notwendig, die allerdings aufgrund der Komplexität der Durchführung, des Zeitaufwands und der hohen Kosten gegenwärtig kein Bestandteil der klinischen Routinediagnostik sind.

4.7 AUSBLICK

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass die Infektion von (peri-) pankreatischen Nekrosen bei Patienten mit Pankreatitis mit einem deutlich erhöhten Risiko für das Auftreten von UE bei

der endoskopischen Drainagetherapie vergesellschaftet ist. Maßnahmen zur Vermeidung der Rate von Superinfektionen wie eine frühzeitige enterale Ernährung zur Stabilisierung des Darmmikrobioms und der Darmbarriere, als auch die engmaschige klinische Überwachung sowie die fokussierte Erreger-gerichtete Therapie anhand mikrobiologischer Nekrose Kulturen, sind wahrscheinlich wichtig, um die Rate von UE während der Drainagetherapie zu reduzieren (44–46).

Ein wichtiger Faktor um Komplikationen während der Drainagetherapie zu reduzieren, könnte in Zukunft die Kontrolle oder Reduktion des Biofilms auf dem Stent sein. Studien über mit Silberionen beschichteten Gallengangsstents konnten eine deutliche Reduktion von Biofilmbildung auf der Stentoberfläche nachweisen (47). Zudem sorgte die Nutzung der Silberionenbeschichtung für eine längere Durchgängigkeit der Stents wodurch weniger Stentwechsel nötig waren. Silberionen sind bereits für ihre antibakterielle Wirkung mit breitem Wirkspektrum bekannt (47, 48). Auch antibiotische Konzepte mit zum Beispiel lokal appliziertem Gentamicin wären denkbar. Gentamicin wirkt sowohl gegen Gram-negative fakultative Pathogene wie *E. coli* und wird darüber hinaus auch in der Therapie von Enterokokken-Infektionen eingesetzt (49). Eine Weiterentwicklung der Stentsysteme mit einer antibakteriellen Oberflächenbeschichtung könnte schließlich die Ergebnisse der Drainagetherapie verbessern bzw. das Auftreten von UE reduzieren. Die hierzu bereits bekannten Ansätze mit antibakteriell beschichteten Gallengangsstents könnten hierfür auch auf Systeme für die Drainage von (peri-) pankreatischen Nekrosen übertragen werden (47, 48).

Da ein höherer Durchmesser der Läsion ebenfalls als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von UE während der Drainagetherapie ermittelt wurde, sollten künftige Untersuchungen zudem den optimalen Zeitpunkt einer endoskopischen Drainage eruieren. Um weitere Risikofaktoren mit einer hohen Validität und Repräsentativität zu untersuchen, werden zudem weitere Studien mit multizentrischer Rekrutierung benötigt.

Die akute Pankreatitis ist eine der am häufigsten zu einer Hospitalisierung führenden Erkrankungen in der Gastroenterologie. Eine häufige und potenziell schwere Komplikation ist das Auftreten von (peri-) pankreatischen Nekrosen, die mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität einhergehen. Kommt es durch den nekrotischen Verhalt bedingt zu Komplikationen wie der Verdrängung von Nachbarorganen oder einer Superinfektion, ist im Regelfall die endoskopische transluminale Drainagetherapie mit Metall- oder Plastikstents indiziert. Die Datenlage zu den Risikofaktoren, die zu unerwünschten Ereignissen (UE) während einer Drainagetherapie führen, ist jedoch bislang noch unzureichend.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden in einer retrospektiven Analyse Risikofaktoren für das Auftreten von UE bei der endoskopischen transluminalen Drainagetherapie von (peri-) pankreatischen Nekrosen ermittelt. Hierfür wurden 89 Patientenfälle aus dem Zeitraum zwischen 2009 und 2019 die an der Universitätsmedizin Greifswald behandelt wurden, hinsichtlich der Therapie- und der Patientencharakteristika untersucht. Patienten bei denen ein UE während der endoskopischen Drainagetherapie der Pankreasnekrosen auftrat, wurden mit einer Kontrollgruppe ohne UE verglichen.

Es kam in 58,4 % der Patientenfälle zu einem UE während der endoskopischen Drainagetherapie, hiervon waren allerdings 76,9 % leichte UE in Form von Stentdislokationen, residuellen Läsionen oder Stentobstruktionen. Lediglich ein Todesfall konnte als direktes schweres UE infolge der endoskopischen Drainagetherapie ermittelt werden. Zudem zeigte sich eine signifikant erhöhte Krankenhausverweildauer von im Median 7 Tagen bei Patienten mit UE gegenüber der Kontrollgruppe. Das Vorhandensein einer Superinfektion der Nekrosen und die Größe des Verhalts konnten als die wichtigsten assoziierten Risikofaktoren für das Auftreten von UE während einer endoskopischen Drainagetherapie identifiziert werden. Hinsichtlich der Auswahl von Plastik- oder Metallstents zur Drainage konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Stentsystemen identifiziert werden.

Zusammenfassend nimmt die Anwesenheit von Mikroorganismen in der Nekrose wahrscheinlich einen stark nachteiligen Einfluss auf den Verlauf einer endoskopischen Drainagetherapie. Aus diesem Grund sollten präventive Maßnahmen zur Vermeidung von Infektionen und

Therapieoptimierungen in Hinsicht auf Nekroseinfektionen im Fokus der endoskopischen Therapie (peri-) pankreatischer Nekrosen stehen. Ob zukünftig auch antimikrobiell beschichtete Stents eine Behandlungsoption in diesem Patientenkollektiv darstellen könnten, muss noch in weiteren Studien untersucht werden.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ANC	Acute necrotic collection
ALT	Alanin-Aminotransferase
APFC	Akute peripankreatische Flüssigkeitskollektion
BMI	Body-Mass-Index
C°	Grad Celsius
CI	Konfidenzintervall
cm	Centimeter
CNF1	Zytotoxischer Nekrose Faktor 1
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomographie
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
EUS	Endoskopischer Ultraschall
ICM	Intermediate Care Station
ITS	Intensivstation

LAMS	Lumen-apposing metal stent
LPS	Lipopolysaccharide
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRCP	Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odds ratio
PERT	Pancreatic enzyme replacement therapy
PFCN	(Peri-) pancreatic fluid collection and necrosis
P-Wert	Signifikanzwert
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
Tab.	Tabelle
U	Unit
UE	Unerwünschtes Ereignis
VARD	Videoassistiertes retroperitoneales Debridement
WON	Walled-off necrosis

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Erhobene Laborparameter	20
Tabelle 2: Phänotypmerkmale von Fällen mit unerwünschten Ereignissen und unkomplizierten Kontrollfällen	24
Tabelle 3: Behandlungsmerkmale von Fällen mit unerwünschten Ereignissen und unkomplizierten Kontrollfällen	25
Tabelle 4: Vergleich der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei der Verwendung von Lumen-apposing Metallstents und Plastikstents	28

LITERATURVERZEICHNIS

1. Atkinson MA, Campbell-Thompson M, Kusmartseva I, Kaestner KH. Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia* 2020; 63(10):1966–73.
2. Schiemer M, Treiber M, Heeg S. Akute Pankreatitis. *Dtsch Med Wochenschr* 2021; 146(4):229–36.
3. Huber W, Schmid RM. Akute Pankreatitis. *Dtsch Arztebl International* 2007; 104(25):A-1832. Available from: URL: <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=56121>.
4. Aghdassi A, Simon P, Pickartz T, Budde C, Skube ME, Lerch MM. Endoscopic management of complications of acute pancreatitis: an update on the field. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12(12):1207–18.
5. Beyer G, Hoffmeister A, Michl P, Gress TM, Huber W, Algül H et al. S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – September 2021 – AWMF Registernummer 021-003. *Z Gastroenterol* 2022; 60(3):419–521.
6. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62(1):102–11.
7. Hecker M, Mayer K, Askevold I, Collet P, Weigand MA, Krombach GA et al. Akute Pankreatitis. *Anaesthesist* 2014; 63(3):253–63.
8. Weiss FU, Laemmerhirt F, Lerch MM. Etiology and Risk Factors of Acute and Chronic Pancreatitis. *Visc Med* 2019; 35(2):73–81.
9. Beyer G, Hoffmeister A, Michl P, Gress TM, Huber W, Algül H et al. S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – September 2021 – AWMF Registernummer 021-003. *Z Gastroenterol* 2022; 60(3):419–521.
10. Sandler M, Algül H. Pathogenese der akuten Pankreatitis. *Internist (Berl)* 2021; 62(10):1034–43.
11. Lerch MM, Stier A, Wahnschaffe U, Mayerle J. Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(38):614–21.

12. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology* 2020; 158(1):67-75.e1.
13. Stamatakos M, Stefanaki C, Kontzoglou K, Stergiopoulos S, Giannopoulos G, Safioleas M. Walled-off pancreatic necrosis. *World J Gastroenterol* 2010; 16(14):1707–12.
14. Werge M, Novovic S, Schmidt PN, Gluud LL. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol* 2016; 16(5):698–707.
15. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011; 141(4):1254–63.
16. Bang JY, Navaneethan U, Hasan MK, Sutton B, Hawes R, Varadarajulu S. Non-superiority of lumen-apposing metal stents over plastic stents for drainage of walled-off necrosis in a randomised trial. *Gut* 2019; 68(7):1200–9.
17. Medi globe. Available from: URL: <https://www.medi-globe.de/en/products/details/pseudocyst-stents/>, zugegriffen am 11.12.2023.
18. Taewoongmedical. Available from: URL: http://www.taewoongmedical.com/in/product/product_list.php?ckattempt=2, zugegriffen am 11.12.2023.
19. Bostonscientific. Unterschiedliche Stentssysteme. Available from: URL: <https://www.bostonscientific.com/DE-Deutsch/produkte/stents-gastrointestinal/hot-axios-stent-und-einfuehr-system.html>, zugegriffen am 11.12.2023.
20. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5):373–83.
21. Chakraborty RK, Burns B. *StatPearls: Systemic Inflammatory Response Syndrome*. Treasure Island (FL); 2023.
22. R Core. Statistik. Available from: URL: Statistik Programm: R Core Team (2017). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.r-project.org/>.
23. Frost F, Schlesinger L, Wiese ML, Urban S, Rheinbaben S von, Tran QT et al. Infection of (Peri-)Pancreatic Necrosis Is Associated with Increased Rates of Adverse Events during Endoscopic Drainage: A Retrospective Study. *J Clin Med* 2022; 11(19).

24. Frost F, Kacprowski T, Rühlemann M, Pietzner M, Bang C, Franke A et al. Long-term instability of the intestinal microbiome is associated with metabolic liver disease, low microbiota diversity, diabetes mellitus and impaired exocrine pancreatic function. *Gut* 2021; 70(3):522–30.
25. Frost F, Weiss FU, Lerch MM. Rolle des Mikrobioms bei Erkrankungen des Pankreas. *Internist (Berl)* 2022; 63(4):372–8.
26. Pietzner M, Budde K, Rühlemann M, Völzke H, Homuth G, Weiss FU et al. Exocrine Pancreatic Function Modulates Plasma Metabolites Through Changes in Gut Microbiota Composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(5):e2290-e2298.
27. Zhu Y, He C, Li X, Cai Y, Hu J, Liao Y et al. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice. *J Gastroenterol* 2019; 54(4):347–58.
28. Glaubitz J, Wilden A, Frost F, Ameling S, Homuth G, Mazloun H et al. Activated regulatory T-cells promote duodenal bacterial translocation into necrotic areas in severe acute pancreatitis. *Gut* 2023; 72(7):1355–69.
29. Vaishnavi C, Samanta J, Kochhar R. Characterization of biofilms in biliary stents and potential factors involved in occlusion. *World J Gastroenterol* 2018; 24(1):112–23.
30. Ruhai R, Kataria R. Biofilm patterns in gram-positive and gram-negative bacteria. *Microbiol Res* 2021; 251:126829.
31. Li X, He C, Li N, Ding L, Chen H, Wan J et al. The interplay between the gut microbiota and NLRP3 activation affects the severity of acute pancreatitis in mice. *Gut Microbes* 2020; 11(6):1774–89.
32. Lübbert C, Wendt K, Feisthammel J, Moter A, Lippmann N, Busch T et al. Epidemiology and Resistance Patterns of Bacterial and Fungal Colonization of Biliary Plastic Stents: A Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2016; 11(5):e0155479.
33. Brest P, Turchi L, Le'Negrate G, Berto F, Moreilhon C, Mari B et al. Escherichia coli cytotoxic necrotizing factor 1 inhibits intestinal epithelial wound healing in vitro after mechanical injury. *Infect Immun* 2004; 72(10):5733–40.
34. Brothers KM, Stella NA, Hunt KM, Romanowski EG, Liu X, Klarlund JK et al. Putting on the brakes: Bacterial impediment of wound healing. *Sci Rep* 2015; 5:14003.

35. Chong KKL, Tay WH, Janela B, Yong AMH, Liew TH, Madden L et al. Enterococcus faecalis Modulates Immune Activation and Slows Healing During Wound Infection. *J Infect Dis* 2017; 216(12):1644–54.
36. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ, Kwiecien S, Dembinski A, Hahn EG. Influence of bacterial lipopolysaccharide on healing of chronic experimental ulcer in rat. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(12):1239–47.
37. Rau BM, Bothe A, Kron M, Beger HG. Role of early multisystem organ failure as major risk factor for pancreatic infections and death in severe acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2006; 4(8):1053–61. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16843734/>.
38. Radtke JS, Götz J, Gielen S, Fischer F. Bettenkapazitätsanalyse für eine internistische Intensivstation : Retrospektive Analyse und Projektion des Intensivbettenbedarfs bei über 65-Jährigen mit ausgewählten kardiovaskulären Erkrankungen. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2021; 116(4):322–31.
39. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Intensivmedizinische Versorgung/Intermediate Care in Krankenhäusern. Available from: URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_page?p_uid=gast&p_aid=31996723&p_sprache=D&p_help=2&p_in-dnr=838&p_ansnr=46547715&p_version=30&D.000=3741, zugegriffen am 11.12.2023.
40. Yang J, Chen Y-I, Friedland S, Holmes I, Paiji C, Law R et al. Lumen-apposing stents versus plastic stents in the management of pancreatic pseudocysts: a large, comparative, international, multicenter study. *Endoscopy* 2019; 51(11):1035–43.
41. Lang GD, Fritz C, Bhat T, Das KK, Murad FM, Early DS et al. EUS-guided drainage of peripancreatic fluid collections with lumen-apposing metal stents and plastic double-pigtail stents: comparison of efficacy and adverse event rates. *Gastrointestinal Endoscopy* 2018; 87(1):150–7.
42. Stecher SS, Simon P, Friesecke S, Glitsch A, Kühn JP, Lerch MM et al. Delayed severe bleeding complications after treatment of pancreatic fluid collections with lumen-apposing metal stents. *Gut* 2017; 66(10):1871–2.
43. Chandrasekhara V, Barthet M, Devière J, Bazerbachi F, Lakhtakia S, Easler JJ et al. Safety and efficacy of lumen-apposing metal stents versus plastic stents to treat walled-off

pancreatic necrosis: systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020; 8(11):E1639-E1653.

44. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2010(1):CD002837.

45. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA* 2021; 325(4):382–90.

46. Oláh A, Romics L. Enteral nutrition in acute pancreatitis: a review of the current evidence. *World J Gastroenterol* 2014; 20(43):16123–31.

47. Yamabe A, Irisawa A, Wada I, Shibukawa G, Fujisawa M, Sato A et al. Application of a silver coating on plastic biliary stents to prevent biofilm formation: an experimental study using electron microscopy. *Endosc Int Open* 2016; 4(10):E1090-E1095.

48. Yamabe A, Irisawa A, Kunogi Y, Kashima K, Nagashima K, Minaguchi T et al. Development of biliary stent applying the antibacterial activity of silver: A literature review. *Biomed Mater Eng* 2021; 32(2):63–71.

49. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M. S2k guideline "Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections in adults - update 2018", 2nd updated version: Foreword. *GMS Infect Dis* 2020; 8:Doc20.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät und keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich zuvor kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Abkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Berlin,

Laura Schlesinger

DANKSAGUNG

Den größten Dank möchte ich meinem engagierten Betreuer Herrn PD Dr. med. Fabian Frost für die unermüdliche und fachkundige Unterstützung aussprechen.

Des Weiteren danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Markus M. Lerch für die Bereitstellung des Themas und der Ermöglichung dieser Dissertation.

Vielen Dank an meine Freunde und Familie für die bedingungslose Unterstützung in dieser intensiven Lebensphase mit besonderem Dank an Matthias Mayer.

Case Report Form - Incidence and characteristics of stent failure after endoscopic therapy of pancreatic fluid collections

Form A - Initial admission

1. Demographic and general data

Study ID	
Prenome	
Nachname	
Birth date (DD/MM/YYYY)	
Inclusion date (DD/MM/YYYY)	
Age	... yrs
Sex	<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female

2. Initial hospital admission

Date of admission (DD/MM/YYYY)	
Date of hospital discharge (DD/MM/YYYY)	
Duration of hospital stay days
Main diagnosis at hospital admission	<input type="checkbox"/> Acute pancreatitis <input type="checkbox"/> Recurrent acute pancreatitis (≥ 2 episodes of acute pancreatitis) <input type="checkbox"/> ≥ 2 episodes of acute pancreatitis within the last 12 months <input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis <input type="checkbox"/> Recurrent chronic pancreatitis <input type="checkbox"/> Other pancreatic disease:
Presumed trigger of pancreatitis	<input type="checkbox"/> Biliary <input type="checkbox"/> Alcoholic <input type="checkbox"/> Hypertriglyceridemia <input type="checkbox"/> Post-ERCP <input type="checkbox"/> Viral <input type="checkbox"/> Drug-induced <input type="checkbox"/> Congenital anatomical malformation <input type="checkbox"/> Pancreas divisum <input type="checkbox"/> Pancreas anulare

	<input type="checkbox"/> Other: <input type="checkbox"/> Cystic fibrosis <input type="checkbox"/> Gluten-sensitive enteropathy <input type="checkbox"/> Hereditary <input type="checkbox"/> Idiopathic <input type="checkbox"/> Hypercalcemia <input type="checkbox"/> Autoimmune <input type="checkbox"/> Traumatic <input type="checkbox"/> Other:
Abdominal pain at admission? Weight loss?	<input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Yes:kg inweeks <input type="checkbox"/> No
Abdominal ultrasound (US) performed? Abnormal pancreatic structure described? <i>- if US performed, what findings?</i>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Pancreatic duct dilatation (> 1 mm) <input type="checkbox"/> Pancreatic duct dilatation (> 3 mm) <input type="checkbox"/> Pancreatic calcifications <input type="checkbox"/> Pancreatic cysts <input type="checkbox"/> Cholestasis
Endoscopic ultrasound (EUS) performed? Abnormal pancreatic structure described? <i>- if EUS performed, what findings?</i>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Pancreatic duct dilatation (> 1 mm) <input type="checkbox"/> Pancreatic duct dilatation (> 3 mm) <input type="checkbox"/> Pancreatic calcifications <input type="checkbox"/> Pancreatic cysts <input type="checkbox"/> Cholestasis
Computed tomography (CT) performed? Abnormal pancreatic structure described? <i>- if CT performed, what findings?</i>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Pancreatic duct dilatation (> 1 mm) <input type="checkbox"/> Pancreatic duct dilatation (> 3 mm) <input type="checkbox"/> Pancreatic calcifications <input type="checkbox"/> Pancreatic cysts <input type="checkbox"/> Cholestasis
MRCP performed? Abnormal pancreatic structure described? <i>- if MRCP performed, what findings?</i>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Pancreatic duct dilatation (> 1 mm) <input type="checkbox"/> Pancreatic duct dilatation (> 3 mm) <input type="checkbox"/> Pancreatic calcifications <input type="checkbox"/> Pancreatic cysts

	<input type="checkbox"/> Cholestasis <input type="checkbox"/> DHC enlargement > 6 mm <input type="checkbox"/> DHC enlargement > 9 mm (after CCE) <input type="checkbox"/> Intrahepatic cholestasis
ERCP performed? - if yes, bile duct stent? - if yes, pancreatic duct stent?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Acute pancreatic/peripancreatic fluid collection ≤ 4 weeks (only fluid) Acute necrotic collection ≤ 4 weeks (fluid + tissue/debris/necrosis) Walled of pancreatic necrosis (WOPN) > 4 weeks Pseudocyst (only fluid + thick wall) > 4 weeks	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Location of lesion 1 - Extent - Maximum diameter Location of lesion 2 - Extent - Maximum diameter Location of lesion 3 - Extent Maximum diameter	<input type="checkbox"/> Head <input type="checkbox"/> Corpus <input type="checkbox"/> Tail <input type="checkbox"/> Extrapancreatic ... cm x ... cm x ... cm ... cm <input type="checkbox"/> Head <input type="checkbox"/> Corpus <input type="checkbox"/> Tail <input type="checkbox"/> Extrapancreatic ... cm x ... cm x ... cm ... cm <input type="checkbox"/> Head <input type="checkbox"/> Corpus <input type="checkbox"/> Tail <input type="checkbox"/> Extrapancreatic ... cm x ... cm x ... cm ... cm
Endoscopic puncture of pancreatic lesion performed?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Endoscopic drainage of pancreatic lesion performed - if yes, Necrosectomy performed?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Indication for endoscopic drainage	<input type="checkbox"/> Pain <input type="checkbox"/> SIRS/Sepsis <input type="checkbox"/> T > 38 °C or < 36 °C <input type="checkbox"/> Heart rate > 90 bpm <input type="checkbox"/> Respiratory rate > 20 bpm or pCO ₂ < 32 mmHg <input type="checkbox"/> WBC > 12/nl or < 4/nl or > 10% immature granulocytes

	<input type="checkbox"/> Positive blood culture <input type="checkbox"/> Gastric outlet obstruction <input type="checkbox"/> Biliary compression <input type="checkbox"/> Continuous enlargement of lesion <input type="checkbox"/> Fistulization <input type="checkbox"/> Other:
Date of first endoscopic intervention (DD/MM/YYYY) Date of second endoscopic intervention (DD/MM/YYYY) Date of endoscopic third intervention (DD/MM/YYYY)	
Duration between initial diagnosis and first endoscopic drainage second endoscopic drainage third endoscopic drainage days days days
Type of stent used	<input type="checkbox"/> Single pigtaillengthdiameter <input type="checkbox"/> Multiple pigtail (... number)lengthdiameter <input type="checkbox"/> NAGI-S (Taewong Niti-STM biliary stent®)lengthdiameter <input type="checkbox"/> Hot AXIOS (Boston Scientific)lengthdiameter
Complications associated to stent implantation	<input type="checkbox"/> No complications reported <input type="checkbox"/> Stentdislocation <input type="checkbox"/> Stentobstruction <input type="checkbox"/> Instant bleeding <input type="checkbox"/> Delayed bleeding:days after intervention <input type="checkbox"/> SIRS/Sepsis after stent implantation <input type="checkbox"/> T > 38 °C or < 36 °C <input type="checkbox"/> Heart rate > 90 bpm <input type="checkbox"/> Respiratory rate > 20 bpm or pCO2 < 32 mmHg

	<input type="checkbox"/> WBC > 12/nl or < 4/nl or > 10% immature granulocytes <input type="checkbox"/> Positive blood culture <input type="checkbox"/> Residual lesion/unsuccessful drainage <input type="checkbox"/> Necessity for endoscopic reintervention? <input type="checkbox"/> Necessity for percutaneous CT-guided drainage <input type="checkbox"/> Necessity for VARD <input type="checkbox"/> Buried LAMS syndrome <input type="checkbox"/> Pancreatic fistula <input type="checkbox"/> Biliary stricture <input type="checkbox"/> Pneumothorax <input type="checkbox"/> Other:...
Necessity of repeat endoscopic interventions - ...during the same hospital stay? - ...during another hospital stay? Necessity of percutaneous CT-guided drainage? - ...during the same hospital stay? - ...during another hospital stay? Necessity for VARD? - ...during the same hospital stay? - ...during another hospital stay? Necessity for open laparotomy? - ...during the same hospital stay? - ...during another hospital stay?	<input type="checkbox"/> Yes: ... (Number) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes: ... (Number) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes: ... (Number) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes: ... (Number) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes: ... (Number) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes: ... (Number) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes: ... (Number) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes: ... (Number) <input type="checkbox"/> No
Antibiotic therapy performed - <i>which compounds?</i>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Highest level of care during hospital stay	<input type="checkbox"/> Regular ward <input type="checkbox"/> Intermediate care <input type="checkbox"/> Intensive care unit <input type="checkbox"/> Invasive ventilation

3. Initial hospital admission - Physical examination and health history at admission

Physical examination

Height (m)	<input type="checkbox"/> NA
Weight (kg)	<input type="checkbox"/> NA
Body mass index (kg/m ²)	<input type="checkbox"/> NA
Health history - Comorbidities	
Charlson Comorbidity Index 1 Point (per item)	<input type="checkbox"/> Myocardial infarction <input type="checkbox"/> Congestive heart failure <input type="checkbox"/> Peripheral vascular disease <input type="checkbox"/> Cerebrovascular disease <input type="checkbox"/> Dementia <input type="checkbox"/> Chronic pulmonary disease <input type="checkbox"/> Connective tissue disorder <input type="checkbox"/> Peptic ulcer disease <input type="checkbox"/> Mild liver disease <input type="checkbox"/> Diabetes
2 Points (per item)	<input type="checkbox"/> Diabetes with end organ damage <input type="checkbox"/> Hemiplegia <input type="checkbox"/> Moderate or severe renal disease <input type="checkbox"/> Any tumor <input type="checkbox"/> Leukemia <input type="checkbox"/> Lymphoma
3 Points (per item)	<input type="checkbox"/> Moderate or severe liver disease
6 Points (per item)	<input type="checkbox"/> Metastatic solid tumor <input type="checkbox"/> AIDS
Charlson Comorbidity Score	
Diabetes mellitus - if yes, type of diabetes? - if yes, which treatment?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Type 1 <input type="checkbox"/> Type 2 <input type="checkbox"/> Type 3c <input type="checkbox"/> Dietetically <input type="checkbox"/> Oral antidiabetics <input type="checkbox"/> Insulin
Cancer - if yes, which cancer? Year of initial diagnosis (ID)? Cured? Ongoing curative treatment? Palliative?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Esophageal cancer:(ID) <input type="checkbox"/> Cured <input type="checkbox"/> Ongoing curative treatment <input type="checkbox"/> Palliative <input type="checkbox"/> Gastric cancer:(ID) <input type="checkbox"/> Cured <input type="checkbox"/> Ongoing curative treatment <input type="checkbox"/> Palliative

	<input type="checkbox"/> Colorectal cancer:(ID) <input type="checkbox"/> Cured <input type="checkbox"/> Ongoing curative treatment <input type="checkbox"/> Palliative <input type="checkbox"/> Pancreatic cancer:(ID) <input type="checkbox"/> Cured <input type="checkbox"/> Ongoing curative treatment <input type="checkbox"/> Palliative <input type="checkbox"/> Biliary cancer:(ID) <input type="checkbox"/> Cured <input type="checkbox"/> Ongoing curative treatment <input type="checkbox"/> Palliative <input type="checkbox"/> Gallbladder cancer:(ID) <input type="checkbox"/> Cured <input type="checkbox"/> Ongoing curative treatment <input type="checkbox"/> Palliative <input type="checkbox"/> Hepatic cancer:(ID) <input type="checkbox"/> Cured <input type="checkbox"/> Ongoing curative treatment <input type="checkbox"/> Palliative <input type="checkbox"/> Other extra-abdominal cancer:(ID)(specific diagnosis) <input type="checkbox"/> Cured <input type="checkbox"/> Ongoing curative treatment <input type="checkbox"/> Palliative
History of pancreatic disease (not counting the current hospital admission)	<input type="checkbox"/> Acute pancreatitis <input type="checkbox"/> Recurrent acute pancreatitis (≥ 2 episodes of acute pancreatitis) <input type="checkbox"/> Number of acute episodes <input type="checkbox"/> Year of initial episodes <input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis <input type="checkbox"/> Recurrent chronic pancreatitis
Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) - <i>PERT</i> ? - if <i>PERT</i> , daily dosage (E/d)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> NoE/d
Health history - Previous surgeries	
History of abdominal surgeries? - if yes, which operations?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Gastric resection <input type="checkbox"/> Small bowel resection <input type="checkbox"/> Large bowel resection <input type="checkbox"/> Gallbladder resection <input type="checkbox"/> Liver resection

	<input type="checkbox"/> Pancreas resection <input type="checkbox"/> Whipple <input type="checkbox"/> PPPHR <input type="checkbox"/> Distal pancreatectomy <input type="checkbox"/> Pancreatic surgical necrosectomy <input type="checkbox"/> Other pancreatic surgeries: <input type="checkbox"/> Other abdominal operations:
Health history - Risk factors	
Alcohol use disorder	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Stopped alcohol consumption <input type="checkbox"/> No alcohol use disorder
Smoking	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Stopped smoking <input type="checkbox"/> Has never smoked

4. Initial hospital admission - Laboratory results

(at admission if not indicated otherwise)

Glucose (mmol/l)	
Calcium (mmol/l, venous BGA)	
White blood cell count (cells/nl)	
Hemoglobin (mmol/l)	
Haematokrit (%)	
Thrombocyte count (cells/nl)	
HbA1c (%) – any timepoint	
Creatinine (µmol/l)	
Glomerula filtration rate (ml/min)	
Urea (mmol/l)	
Urea (mmol/l) > 1.8 mmol/l after 48h?	<input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Calcium (mmol/l)	
Calcium < 2 mmol/l after 48h?	<input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Albumin (g/l)	
Lipase (µkatal/l)	
Lipase elevation ≥ 3 times ULN (19.08 µkat/l)	<input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Bilirubin (mmol/l)	
ALAT (µmol/l)	
LDH (µkatal/l)	
C-reactive Protein (mg/dl) at admission	
C-reactive Protein (mg/dl) after 48h	
C-reactive Protein (mg/dl) after 48 h > 150 mg/dl?	<input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Blood culture prior to intervention – any timepoint	<input type="checkbox"/> Not obtained <input type="checkbox"/> No bacterial growth <input type="checkbox"/> Growth of

Blood culture after intervention – <i>any timepoint</i>	<input type="checkbox"/> Not obtained <input type="checkbox"/> No bacterial growth <input type="checkbox"/> Growth of
Culture of necrosis/fluid collection during puncture – <i>any timepoint</i>	<input type="checkbox"/> Not obtained <input type="checkbox"/> No bacterial growth <input type="checkbox"/> Growth of
Culture of necrosis/fluid collection during drainage – <i>any timepoint</i>	<input type="checkbox"/> Not obtained <input type="checkbox"/> No bacterial growth <input type="checkbox"/> Growth of