

**Technische Universität München**



**Klinikum rechts der Isar**

**Chirurgische Klinik**

Direktor: Prof. Dr. Helmut Friess

**Postoperative Morbidität bei Patienten mit periampullären  
Karzinomen und Verschlussikterus – Prognosefaktoren  
und ideale Dauer der Gallengangsdrainage**

**Lena Aichinger**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades des Doktors der Medizin  
(Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Ihsan Ekin Demir
2. Prof. Dr. Hana Algül

Die Dissertation wurde am 02.07.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.06.2021 angenommen.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1. Pankreaskarzinom.....	5
1.1.1. Epidemiologie.....	5
1.1.2. Symptomatik.....	6
1.1.3. Weitere Tumoren im Bereich des Pankreaskopfes.....	6
1.2. S3-Leitlinie zur Behandlung des exokrinen Pankreaskarzinoms.....	7
1.2.1. Diagnostisches Vorgehen bei V.a. Pankreaskarzinom.....	7
1.2.2. Chirurgisches Vorgehen bei V.a. Pankreaskarzinom.....	7
1.3. Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie.....	8
1.4. Partielle Pankreatikoduodenektomie.....	8
<b>2. Ziel der Studie</b> .....	<b>10</b>
2.1. Aktuelle Studienlage zur präoperativen Gallengangsdrainage.....	10
2.2. Fragestellung und Zielsetzung.....	11
<b>3. Methoden</b> .....	<b>12</b>
3.1. Patientenkollektiv.....	12
3.2. Datenerfassung.....	13
3.3. Definitionen der postoperativen Komplikationen.....	13
3.3.1. Pankreasfistel.....	14
3.3.2. Delayed Gastric Emptying.....	14
3.3.3. Postoperative Blutung.....	15
3.3.4. Wundinfektion.....	16
3.3.5. Clavien-Dindo-Klassifikation.....	16
3.4. Statistik.....	17
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>18</b>
4.1. Patientenmerkmale.....	18
4.2. Präoperative Gallengangsdrainage versus direkte Resektion.....	20
4.2.1. Postoperative Komplikationen.....	20

4.2.2. Stent-assoziierte Komplikationen.....	23
4.2.3. Verzögerung der Resektion.....	24
4.2.4. Aktuelle Entwicklung.....	24
4.3. Prognosefaktoren.....	25
4.3.1. Bilirubin.....	25
4.3.2. Quick-Wert.....	27
4.3.3. Leukozyten.....	28
4.3.4. MELD-Score.....	28
4.4. Liegedauer des Gallengangsstents.....	30
4.4.1. Postoperative Komplikationen nach Dauer der Gallengangsdrainage.....	30
4.4.2. Überlebenszeit-Analyse nach Dauer der Gallengangsdrainage.....	32
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>35</b>
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>41</b>
<b>7. Danksagung.....</b>	<b>42</b>
<b>8. Literaturnachweise.....</b>	<b>43</b>
<b>9. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>46</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Pankreaskarzinom

### 1.1.1. Epidemiologie:

Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland ca. 17100 Menschen an einem Pankreaskarzinom. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 bzw. 75 Jahren für Männer bzw. Frauen [1]. Über 90% der Pankreaskarzinome sind duktale Adenokarzinome (PDAC) und entstehen durch maligne Entartung des Gangepithels des exokrinen Anteils der Bauchspeicheldrüse. Etwa 70% der Pankreaskarzinome entstehen im Pankreaskopf, ein geringerer Anteil im Pankreascorpus und im Pankreasschwanz [2, 3]. Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms sind ein erhöhter Alkoholkonsum, Rauchen und Adipositas. Bestimmte Ernährungsgewohnheiten konnten bisher nicht als Ursachen nachgewiesen werden. Patienten mit chronischer Pankreatitis, familiär vorbelastete Personen und Patienten mit speziellen genetischen Syndromen (z.B. BRCA-Mutationen, Lynch-Syndrom, FAMMM, Peutz-Jeghers Syndrom und hereditäre Pankreatitis) haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko [4].

Das Pankreaskarzinom wird aufgrund der unspezifischen Frühsymptomatik häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Nur ca. 20 % der Pankreaskarzinome sind bei Erstdiagnose noch operabel, was den einzigen kurativen Ansatz in der Behandlung darstellt [5-7]. Dementsprechend ist die Prognose des Pankreaskarzinoms sehr ungünstig, die 5-Jahresüberlebensrate lag im Jahr 2014 in Deutschland insgesamt bei 9-10 % [1]. Eine Operation kann die durchschnittliche Prognose verbessern. Nach R0-Resektion und adjuvanter Chemotherapie liegt die mittlere Überlebenszeit der Patienten bei ca. 2-3 Jahren (bzw. 12-16 Monaten für R1-Resektion). In einer neuen randomisierten kontrollierten Studie zeigte sich nach kurativ intendierter Resektion (R0 und R1) eine mediane Überlebenszeit von 54,4 Monaten nach adjuvanter Chemotherapie mittels mFOLFIRINOX [8]. Die 5-Jahresüberlebensrate aller operativ behandelten Patienten liegt bei etwa 20 % [6, 9, 10]. Eine aktuelle Studie, die eine Metaanalyse der vorliegenden Literatur zu diesem Thema mit einer Auswertung eigener Klinikdaten kombiniert, unterstreicht zusätzlich die Bedeutung einer R0-Resektion mit einem Resektionsabstand von  $\leq 1$ mm. Dabei lag das Gesamtüberleben der Patienten mit R0-Resektion eines Pankreaskopfkarcinoms bei 41,2 Monaten im Gegensatz zu 16,8 Monaten bei R1-Resektion [11].

### **1.1.2. Symptomatik:**

Es gibt keine Frühsymptome, die auf ein Pankreaskarzinom hinweisen. Einschränkung des Allgemeinzustandes, unklarer Gewichtsverlust, Oberbauchschmerzen, Rückenschmerzen, plötzliches Auftreten eines Diabetes mellitus, Fettstühle und schmerzloser Ikterus sind Spätsymptome, die von einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom verursacht werden. Der schmerzlose Ikterus als charakteristisches Symptom eines im Pankreaskopf lokalisierten Karzinoms entsteht durch die tumorbedingte Kompression des durch den Pankreaskopf ziehenden Ductus choledochus. Dies führt zu einem Verschlussikterus und Erhöhung der Cholestaseparameter im Blut mit Gelbfärbung der Skleren und der Haut, dunklem Urin, hellem Stuhl und Juckreiz. Klinisch kann sich das Courvoisier-Zeichen zeigen, welches einer schmerzlosen, prall-elastisch gefüllten Gallenblase bei Stauungsikterus entspricht. Das Auftreten dieser typischen Symptomatik kann zu einer schnellen Diagnosestellung führen, wodurch die Chancen auf einen Tumor in einem resektablen Stadium erhöht werden [3, 5-7].

### **1.1.3. Weitere Tumoren im Bereich des Pankreaskopfes:**

Abzugrenzen von den malignen Tumoren des exokrinen Pankreas sind die Tumoren des endokrinen Pankreas, die sog. neuroendokrinen Tumoren (NET), z.B. Insulinome oder Gastrinome. Weitere seltenere Pankreastumoren sind z.B. Zystadenome und Zystadenokarzinome, muzinös-zystische Neoplasien oder Azinuszellkarzinome. Diese Tumoren unterscheiden sich sowohl durch ihre Symptomatik als auch Therapie und Prognose vom PDAC [2]. Dementsprechend werden diese Tumorentitäten in der vorliegenden Studie nicht weiter behandelt.

Weitere Karzinome im Bereich des Pankreaskopfes und der periampullären Region sind Gallengangskarzinome und Karzinome der Ampulla Vateri/ Papillenkarzinome. Diese gehen nicht vom Pankreasparenchym aus und sind wesentlich seltener als das duktales Adenokarzinom des Pankreas. Allerdings weisen sie aufgrund ihrer Lokalisation häufig eine ähnliche Symptomatik (Verschlussikterus) auf. Die chirurgische Therapie ist dieselbe wie beim Pankreaskopfkarzinom [2, 7]. Präoperativ sind periampulläre Gallengangskarzinome selbst in der Computertomographie oder Endosonographie nicht eindeutig vom Pankreaskarzinom zu unterscheiden. Wenn präoperativ keine Biopsie entnommen wird, was zur Diagnosesicherung auch nicht zwingend notwendig ist, erfolgt die endgültige pathologische Beurteilung erst postoperativ. Aus diesem Grund wurden diese Tumorarten in dieser Analyse auch mit einbezogen.

## 1.2. S3-Leitlinie zur Behandlung des exokrinen Pankreaskarzinoms

### 1.2.1. Diagnostisches Vorgehen bei V.a. Pankreaskopfkarzinom:

Liegt eine entsprechende Symptomatik vor, die den Verdacht auf ein Pankreaskarzinom zulässt, sind Oberbauchsonographie, Endosonographie, CT-Bildgebung, sowie MRT in Kombination mit MRCP die diagnostischen Verfahren der ersten Wahl. Bei Nachweis einer Pankreasraumforderung sollte der CA-19-9-Wert bestimmt werden. Dieser Parameter dient jedoch nicht zum Screening asymptomatischer Personen.

Bei Vorliegen einer potentiell resektablen, karzinomverdächtigen Raumforderung sollte primär die Resektion erfolgen.

Eine endosonographisch gesteuerte Gewebebiopsie sollte nur dann durchgeführt werden, wenn es differentialdiagnostische Hinweise (z.B. Metastasenverdacht) gibt, die das Vorgehen ändern würden. Eine Bürstenzytologie aus dem Gallen- bzw. Pankreasgang hat bei V.a. ein Pankreaskarzinom eine zu niedrige Sensitivität. Deswegen ist eine ERCP zur Gewebediagnostik des Pankreaskarzinoms nicht indiziert.

Zur präoperativen Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bzw. zur Beurteilung der Resektabilität sind die Multidetektorcomputertomographie und die Endosonographie zu bevorzugen. Zur Beurteilung der systemischen Tumorausbreitung ist die abdominelle Computertomographie obligat. Die Endosonographie, ERCP und MRCP, sowie Skelett-Szintigraphie werden nicht zum Tumorstaging herangezogen [4].

### 1.2.2. Chirurgisches Vorgehen bei V.a. Pankreaskopfkarzinom:

Die chirurgische Therapie ist das einzige potentiell kurative Therapieverfahren beim resektablen Pankreaskarzinom. Ziel ist die Resektion im Gesunden (R0). Für die Einschätzung der Resektabilität gelten folgende Kriterien: Im Falle des Vorliegens von Fernmetastasen (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) und bei Infiltration des Truncus coeliacus  $>180^\circ$  oder der Arteria mesenterica superior sollte keine Resektion des Primärtumors erfolgen. Die Resektabilität der letztgenannten Gruppe sollte nach Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie erneut reevaluiert werden. Eine Infiltration der V. portae und/oder V. mesenterica superior oder der V. lienalis ist kein Ausschlusskriterium für eine Resektion.

Im Fall des Pankreaskopfkarzinoms bedeutet die Resektion i.d.R. die partielle Pankreatikoduodenektomie mit oder ohne Pyloruserhalt. In seltenen Fällen kann bei Ausdehnung des Karzinoms bis in den Pankreas corpus/-schwanz eine totale Pankreatektomie notwendig sein. Im Falle der Infiltration von Nachbarorganen und anderen Strukturen sollte die Resektion entsprechend ausgedehnt werden.

Bei Vorliegen einer präoperativen Cholestase gibt es in den S3-Leitlinien folgende Empfehlung: Eine Galleableitung mittels Gallengangsstent sollte nur erfolgen, wenn eine Cholangitis vorliegt. Eine präoperative Galleableitung kann durchgeführt werden, wenn die Operation nicht zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen kann. Der Evidenzgrad der zweiten Aussage wird allerdings nur als „good common practice“ bewertet. Diese selbst in den Leitlinien nicht eindeutig geregelte Problematik soll in der hier vorgelegten Arbeit genauer untersucht werden [4].

### **1.3. Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie**

Mit der endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) können unter Röntgendurchleuchtung die Gallen- und Pankreasgänge dargestellt werden. Über ein Endoskop kann die Papilla Vateri sondiert werden und damit eine Kontrastmitteldarstellung der intra- und extrahepatischen Gallengänge sowie des Pankreasgangs erfolgen. Sind Interventionen am Gallengang- oder Pankreasgangsystem notwendig, z. B. Stenteinlage bei Gallengangsverschluss, wird zunächst eine endoskopische Papillotomie (EPT) vorgenommen [12]. Im Falle des präoperativen Gallengangsstentings vor Pankreasresektion werden meist Plastikstents eingesetzt. Potenzielle Komplikationen sind eine ERCP-bedingte Pankreatitis, Cholangitis, Blutung, Perforation oder ein Stentverschluss [13].

Eine alternative Bildgebung für die Darstellung der Gallengänge und des Pankreasgangs ist die sog. Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie (MRCP). Bei dieser nicht-invasiven Untersuchung werden ERCP-typische Komplikationen vermieden, eine zeitgleiche therapeutische Intervention ist allerdings nicht möglich [12].

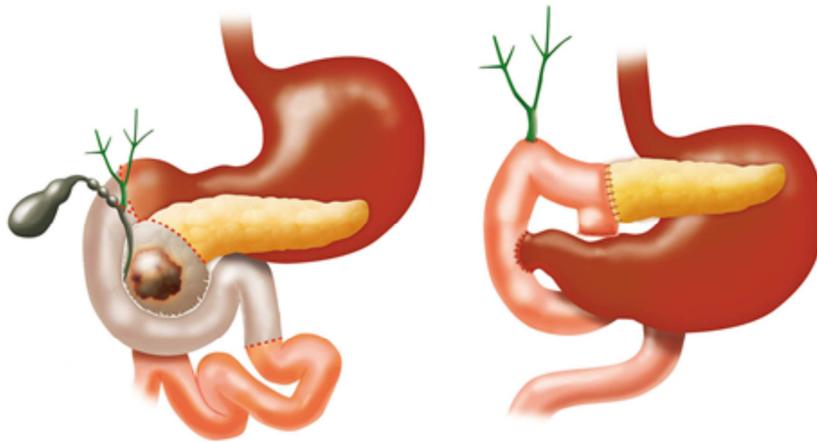
### **1.4. Partielle Pankreatikoduodenektomie**

Die bei malignen Prozessen im Bereich des Pankreaskopfes indizierte Operation ist die partielle Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple bzw. die pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie nach Traverso-Longmire (ppWhipple = pylorus-preserving Whipple). Diese sieht neben der Resektion des Pankreaskopfes und des Duodenums auch die Entfernung der Gallenblase, des distalen Gallengangs und mindestens 10 regionären Lymphknoten vor. Bei der klassischen Kausch-Whipple Operation werden auch Pylorus und Magenantrum mitreseziert.

Bezüglich des postoperativen Ergebnisses im Sinne von onkologischer Radikalität, postoperativer Morbidität und Lebensqualität, besteht kein signifikanter Unterschied

zwischen den beiden Verfahren, weshalb heutzutage bevorzugt die pyloruserhaltende Operation durchgeführt wird.

Die Rekonstruktion erfolgt mittels Pankreatikojejunostomie (terminolaterale oder terminoterminal Anastomose), terminolateraler biliodigestiver Anastomose und Gastroenterostomie (siehe Abbildung 1 [6]) [9, 14].



**Abbildung 1:**

Pyloruserhaltende partielle Pankreatiko-duodenektomie; präoperativer Situs mit schematischer Darstellung eines Pankreaskopfkarzinoms und des Resektionsausmaßes und postoperativer Situation nach Rekonstruktion [6].

## 2. Ziel der Studie

### 2.1. Aktuelle Studienlage zur präoperativen Gallengangsdrainage

Nach aktueller Studienlage hat die präoperative endoskopische Entlastung eines Gallengangsaufstaus vor Pankreatikoduodenektomie bei Patienten mit malignen Tumoren im Bereich des Pankreaskopfes negativen Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate.

Die einschlägige Studie in diesem Zusammenhang ist eine randomisiert kontrollierte Studie von van der Gaag et. al. aus dem Jahr 2010. Diese zeigte eine signifikant niedrigere Komplikationsrate für Patienten ohne präoperative Gallengangsdrainage [15]. Metaanalysen neuerer Publikationen beschreiben dasselbe Ergebnis und raten von einem routinemäßigen Gallengangsstenting vor Pankreatikoduodenektomie bei Patienten mit resektablen periampullären Karzinomen ab [16, 17].

Trotzdem wird die präoperative endoskopische Einlage eines Gallengangsstents im klinischen Alltag noch immer regelmäßig durchgeführt. Etwa die Hälfte aller Patienten, die aufgrund eines Karzinoms im Bereich des Pankreaskopfes operiert werden, erhält präoperativ eine Gallengangsdrainage mittels Stent. Wiederum bei 75% dieser Patienten hatte vor der ERCP noch keine chirurgische Konsultation stattgefunden [18]. In den aktuellen Leitlinien wird bei präoperativ vorliegender Cholestase eine endoskopische Galleableitung nur bei gleichzeitigem Vorliegen einer Cholangitis empfohlen. Die Möglichkeit einer Gallengangsdrainage bei längerer Wartedauer zwischen Diagnosestellung und Operation wird als „good common practice“ beschrieben [4]. Dies kann teilweise erforderlich sein, falls Patienten zur Operation in ein Pankreaszentrum überwiesen werden müssen, da gezeigt werden konnte, dass postoperative Morbidität und Mortalität nach Pankreatikoduodenektomie in entsprechend großen Zentren signifikant niedriger sind [19]. Klare Evidenz, bzw. eindeutige Anhaltspunkte dafür, welcher Patient tatsächlich von einer präoperativen Gallengangsdrainage profitiert, gibt es nicht. Die Indikationsstellung für eine endoskopische Galleableitung richtet sich häufig nach der Höhe des bei der Cholestase ansteigenden Bilirubin-Wertes bzw. der Leberwerte (z.B. AP, yGT und Transaminasen) [18]. Ein Zusammenhang zwischen dem präoperativen Bilirubin-Wert und dem postoperativen Ergebnis, sowohl mit als auch ohne Gallengangsstenting, ist jedoch nicht nachgewiesen [20, 21]. Insgesamt gesehen wird bei der Indikationsstellung zur endoskopischen Galleableitung vor Pankreatikoduodenektomie eher nach Standards der jeweiligen Klinik verfahren, als nach evidenzbasierten Leitlinien.

Etwa 50% aller Patienten, die mit periampullären Tumoren in die chirurgische Abteilung überwiesen werden, haben zuvor bereits einen Gallengangsstent erhalten. Bei diesen Patienten stellt sich dem Operateur die Frage, zu welchem Zeitpunkt die Operation idealerweise durchgeführt werden sollte. Zu dieser Problematik, die sich in der klinischen Praxis häufig darstellt, gibt es keine aussagekräftigen Daten. In experimentellen Studien wird eine Drainagedauer von 4-6 Wochen empfohlen, um eine ausreichende Erholung der Leberfunktion sicher zu stellen [22]. Darüber hinaus gibt es keine Informationen über die Tumorprogression in diesem Zeitraum bzw. die Auswirkungen auf das Langzeitüberleben der Patienten oder mögliche infektiöse postoperative Komplikationen durch längere Liegedauer des Stents.

## **2.2. Fragestellung und Zielsetzung dieser Studie**

Ziel dieser Studie ist es in einer institutionellen Kohorte das Auftreten postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit von verschiedenen präoperativen Faktoren zu analysieren. Es soll untersucht werden, ob der Bilirubin-Wert oder andere Serum-Parameter mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen korrelieren und damit geeignet sind, um Risikopatienten zu identifizieren, die möglicherweise von einer präoperativen Galleableitung mittels Stent profitieren könnten. Außerdem soll für Patienten mit bereits einliegendem Gallengangsstent eine ideale Dauer der präoperativen Galleableitung festgelegt werden, mit der eine möglichst geringe postoperative Komplikationsrate erzielt und das Gesamtüberleben nicht kompromittiert wird.

## 3. Methoden

### 3.1. Patientenkollektiv

Zur Erfassung aller Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden sollten, erfolgte eine ausführliche Durchsicht der Datenbank der Klinik und Poliklinik für Chirurgie des Klinikums rechts der Isar an der technischen Universität München. In der Pankreas-Datenbank sind alle pankreasbezogenen operativen Eingriffe dokumentiert, die seit dem Jahr 2007 durchgeführt wurden.

Es wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen in den Jahren 2007 bis 2014 in der Klinik und Poliklinik für Chirurgie aufgrund eines malignen Tumors im Bereich des Pankreaskopfes eine Pankreaskopfresektion, d.h. eine Operation nach Whipple, bzw. je nach Tumorausdehnung eine totale Pankreatektomie durchgeführt wurde. Die Untersuchung umfasst alle duktaalen Adenokarzinome (PDAC), distalen Gallengangskarzinome und Karzinome der Papilla Vateri.

Patienten mit Pankreaskorpus- und Pankreasschwanzkarzinom, bei denen eine Pankreaslinksresektion durchgeführt wurde, wurden nicht in die Studie eingeschlossen, weil hier aufgrund der Tumorlokalisation häufig keine Symptomatik mit Cholestase und Ikterus auftritt und daher in der Regel auch keine präoperative ERCP mit Stenteinlage durchgeführt wird. Außerdem wurden alle Patienten mit chronischer Pankreatitis ohne malignes Geschehen, Patienten mit gutartigen Tumoren und neuroendokrinen Tumoren (NET), sowie neoadjuvant vorbehandelte Patienten, ausgeschlossen, um ein möglichst homogenes Patientenkollektiv zu erhalten.

Mit diesen Kriterien wurden insgesamt 304 Patienten identifiziert, von denen 170 Patienten (56%) präoperativ mittels Gallengangsstent versorgt wurden.

Um eine homogene Untersuchungskohorte zu erreichen, wurde die Überlebenszeit-Analyse nach der Kaplan-Meyer-Methode nur mit den Daten der Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas ohne Metastasierung durchgeführt. Patienten mit Gallengangskarzinom und Papillenkarzinom und alle Patienten, die aufgrund von OP-Komplikationen noch während des Krankenhausaufenthaltes verstarben, wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen. Um ein ausreichendes Follow-Up zu gewährleisten, wurde die Auswertung auf die in den Jahren 2007-2013 operierten Patienten beschränkt. Damit wurden 201 Patienten in die Auswertung zur Überlebenszeit einbezogen.

### **3.2. Datenerfassung**

Als Quellen für die Patientendaten dienten insbesondere Arztbriefe, Operationsberichte, Anästhesie-Protokolle, Laborberichte, radiologische Befunde und Protokolle der interdisziplinären Tumorkonferenz. Aufgrund der retrospektiven Datenerfassung lagen jedoch in einigen Fällen die Daten nur unvollständig vor, was in den Analysen jeweils berücksichtigt wurde.

Bei allen Patienten wurden neben Alter, Geschlecht, Diagnose und Operationsart, auch ASA-Score und Nebenerkrankungen, die TNM-Klassifikation aus dem pathologischen Befund und die Symptome bei Aufnahme erfasst. Außerdem wurden, soweit in den Akten vorhanden, folgende Laborwerte präoperativ sowie vor Stent-Einlage ermittelt: Cholestaseparameter und Leberwerte, d.h. Bilirubin, GOT, GPT,  $\gamma$ GT, alkalische Phosphatase (AP); Leber-Synthese-Parameter und Gerinnungsparameter, d.h. Cholinesterase, Albumin, Quick, PTT; Entzündungsparameter, d.h. Leukozyten, CRP; Pankreasenzyme, d.h. Amylase, Lipase; der Nierenretentionsparameter Kreatinin und die Tumormarker CA 19-9 und CEA.

Bei präoperativ erfolgter Stent-Therapie wurde das Datum der Stent-Einlage, die interventionsbedingten Komplikationen und insbesondere die Anzahl der Tage von Stent-Einlage bis zur Tumorresektion erfasst.

Die postoperativen Komplikationen wurden aus den Arztbriefen entnommen. Es wurden daher ausschließlich jene Komplikationen erfasst, die während des Krankenhausaufenthaltes bis zur Entlassung auftraten. Diese wurden nach der Clavien-Dindo-Klassifikation (s.u.) [23] eingeteilt.

Für die Überlebenszeit-Analyse wurde das Todesdatum bzw. das Datum der letzten ärztlichen Wiedervorstellung ermittelt.

Nach Komplettierung des Datensatzes erfolgte eine Anonymisierung, um den Schutz der Privatsphäre der Patienten zu sichern. Von Seiten der Ethikkommission der Technischen Universität München bestanden keine ethisch-rechtlichen Bedenken gegen die Studie (Zeichen 320/15s).

### **3.3. Definitionen der postoperativen Komplikationen**

Zur Auswertung der perioperativen Morbidität und Mortalität wurden einige für die Operation nach Whipple spezifische und gehäuft auftretende Komplikationen separat betrachtet (siehe unten). Des Weiteren wurden die Komplikationen mittels der Clavien-Dindo-Klassifikation nach klinischem Schweregrad eingeteilt.

### **3.3.1. Pankreasfistel:**

Eine der häufigsten schwerwiegenden und potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen nach Pankreasresektion ist die Pankreasfistel. Nach der Definition der ISGPF (International Study Group of Pancreatic Fistula) aus dem Jahre 2005 [24] bzw. der überarbeiteten Definition aus dem Jahr 2016 [25], ist die Pankreasfistel eine Insuffizienz der Pankreasanastomose oder eine Undichtigkeit des Pankreasparenchyms ohne direkten Bezug zu einer Anastomose, wie sie z.B. nach Pankreaslinksresektion auftreten kann. Dies zeigt sich durch eine Erhöhung des Amylasewertes in der Drainageflüssigkeit auf ein mehr als Dreifaches des Serum-Amylasewertes (Normalwert) am bzw. nach dem dritten postoperativen Tag. In der o.g. Veröffentlichung wurde auch erstmals eine Einteilung der Pankreasfistel nach Schweregrad (A, B, C) festgelegt, welche auch in dieser Arbeit Anwendung findet. Grad A bedeutet, dass eine klinisch inapparente Fistel vorliegt, die sich ausschließlich durch eine Erhöhung des Amylasewertes in der Drainageflüssigkeit zeigt und keine Therapie nötig macht. Eine Pankreasfistel Grad B geht mit klinischen Symptomen wie erhöhten CRP-Werten und Leukozytenzahlen, Fieber, abdominellen Schmerzen oder gestörter Darmfunktion einher, und erfordert therapeutisches Eingreifen. Dazu zählt Ernährung über eine Ernährungssonde oder teilweise parenterale Ernährung, Antibiotikagabe und Verabreichung von Somatostatin-Analoga. Außerdem wird die intraabdominelle Drainage belassen oder gegebenenfalls CT-gesteuert neu positioniert. Zeigt der Patient darüber hinaus eine klinische Verschlechterung mit Sepsis und Organversagen spricht man von einer Pankreasfistel Grad C. Diese wird intensivmedizinisch und chirurgisch behandelt und bedarf ggf. einer Relaparotomie [24]. In einer überarbeiteten Version dieser Definition aus dem Jahr 2016 wurden von der ISGPF einige Anpassungen hinsichtlich der Anwendbarkeit vorgenommen. Die Pankreasfistel Grad A wurde umbenannt in „biochemical leak“ und wird aufgrund der fehlenden Behandlungsbedürftigkeit nun nicht mehr als Pankreasfistel gewertet. Auch die Pankreasfistel Grad B wird nun klarer definiert: Wenn die Pankreasdrainage länger als 3 Wochen belassen werden muss, oder in Zusammenhang mit einer Pankreasfistel Entzündungszeichen auftreten, oder perkutane, endoskopische oder angiographische Interventionen und Behandlungen nötig sind, spricht man von einer Pankreasfistel Grad B. Die Pankreasfistel Grad C wird wie bisher definiert bei Organversagen oder der Notwendigkeit einer Relaparotomie [25].

### **3.3.2. Delayed Gastric Emptying:**

Eine postoperative funktionelle Gastroparese, oder delayed gastric emptying, tritt häufig nach Operationen am oberen Gastrointestinaltrakt auf und ist auch eine typische Komplikation in der Pankreaschirurgie. Dies ist keine lebensbedrohliche Komplikation, kann

jedoch den Krankenhausaufenthalt deutlich verlängern und beeinträchtigt stark das Wohlbefinden des Patienten. Die genauen Mechanismen des delayed gastric emptying sind noch wenig verstanden. Eine reduzierte Plasmamotilinkonzentration, die durch die Resektion des Duodenums bedingt ist, und eine teilweise Denervation des Pylorus, was zu einem Spasmus führt, scheinen Ursachen zu sein. Ein weiterer möglicher Auslöser ist die Lymphknotendissektion entlang der Arteria hepatica communis, durch die auch vagale und sympathische Nervenbahnen durchtrennt werden [26]. Zusätzliche Faktoren sind Komorbiditäten wie Pankreasfistel bzw. Anastomoseninsuffizienz und Pankreatitis. Die Einteilung in Grade (A, B, C) durch die International Study Group of Pancreatic Surgery erfolgte nach Dauer des delayed gastric emptying. Wird eine Magensonde nach dem 3., 7. oder 14. postoperativen Tag noch benötigt, so spricht man jeweils von Grad A, B oder C. Zusätzlich treten bei Grad B und C üblicherweise Übelkeit und Erbrechen auf und es werden prokinetische Medikamente verabreicht. Außerdem ist eine zusätzliche enterale oder parenterale Ernährung nötig. Ein delayed gastric emptying Grad C geht darüber hinaus häufig mit weiteren Komplikationen wie einer Pankreasfistel oder abdominellen Abszessen einher, was diagnostisch abgeklärt werden sollte [26].

Die Graduierung des delayed gastric emptying konnte in dieser Studie jedoch nicht berücksichtigt werden, da aufgrund der retrospektiven Analyse nicht ausreichend Informationen in den Arztbriefen vorlagen, um eine sichere Einteilung zu treffen.

### **3.3.3. Postoperative Blutung:**

Die International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) veröffentlichte im Jahre 2007 einen Leitfaden zur Einteilung der Blutungskomplikationen nach Pankreasresektion [27]. Blutungen stellen in der Pankreaschirurgie eine der gefährlichsten postoperativen Komplikationen dar. Sie treten entweder früh, d.h. innerhalb der ersten 24 Stunden nach Operation, oder spät, d.h. nach 24 Stunden postoperativ, auf. Die Ursache für eine frühe Blutung ist meist eine gestörte Blutgerinnung, wohingegen späte Blutungen, die erst nach einigen Tagen oder sogar Wochen auftreten, meist die Folge anderer postoperativer Komplikationen sind. Hierzu zählen zum Beispiel intrabdominelle Abszesse und Infektionen mit Beteiligung von Blutgefäßen, Ulzerationen an den Anastomosen bzw. Anastomoseninsuffizienzen und Pankreasfisteln, wobei das Austreten von Pankreasenzymen zur Erosion von Gefäßen führen kann. Außerdem kann eine Einteilung nach Lokalisation der Blutung getroffen werden. Hierbei unterscheidet man eine intraluminale, d.h. eine gastrointestinale Blutung, von einer extraluminale Blutung, d.h. eine freie Blutung in die Bauchhöhle. Die Blutung wird je nach Blutverlust und Bedarf an Bluttransfusionen entweder als leicht oder schwer eingestuft. Leichte Blutungen führen zu

einem Abfall der Hämoglobin-Konzentration von  $<3$  g/dl und bedürfen nur einer Bluttransfusion von höchstens drei Erythrozytenkonzentraten bei frühen Blutungen bzw. höchstens zwei Erythrozytenkonzentraten bei späten Blutungen (Grad A). Bei schweren Blutungen fällt die Hämoglobin-Konzentration um  $> 3$  g/dl und es besteht ein Bedarf von mehr als drei Erythrozytenkonzentraten. Auch eine interventionelle Angiographie oder eine Relaparotomie kann hier indiziert sein (Grad B oder C, je nach klinischem Bild) [27].

Aufgrund der retrospektiven Datenanalyse konnte auch in Bezug auf das Auftreten einer Blutung die Definition der ISGPS nur in Teilen Anwendung finden. In dieser Studie wurde demnach eine Blutung angenommen, wenn mehr als drei Erythrozytenkonzentrate transfundiert wurden oder eine Blutungskomplikation explizit im Arztbrief erwähnt wurde.

#### **3.3.4. Wundinfektion:**

Das Robert Koch-Institut definiert postoperative Wundinfektionen als nosokomiale Infektionen im Rahmen der KISS-Definitionen (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System). Die Definition dient zur einheitlichen Beurteilung und nicht zur Entscheidung über eventuelle Therapiebedürftigkeit einzelner Patienten. Demnach liegt eine Wundinfektion an der Inzisionsstelle vor, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft: es entleert sich eitriges Sekret aus der Inzisionsstelle oder es liegt ein kultureller Nachweis von Erregern im entnommenen Wundsekret vor. Auch eine spontane Dehiszenz oder eine chirurgische Eröffnung aufgrund von Infektzeichen wie Schmerz, Schwellung und Überwärmung oder die Diagnose des behandelnden Arztes, erfüllen die Definition einer Wundinfektion, außer es liegt eine negative mikrobiologische Kultur vor [28].

Da für die Definition der Wundinfektion der mikrobiologische Nachweis nicht obligatorisch ist, wurde in dieser Studie das Vorliegen einer Wundinfektion aus den ärztlichen Berichten entnommen, was der Diagnose des behandelnden Arztes entspricht.

#### **3.3.5. Clavien-Dindo-Klassifikation:**

Zusätzlich wurden in dieser Arbeit die postoperativen Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation für chirurgische Komplikationen graduiert. Diese Klassifikation basiert hauptsächlich auf der Therapie, die zur Behandlung verschiedener postoperativer Komplikationen erforderlich ist. Sie teilt die Komplikationen nach klinischem Schweregrad in fünf Klassen ein [23]:

- Grad I jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention; auch Wundinfektionen, die bettseitig behandelt werden; erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte, Physiotherapie
- Grad II medikamentöse Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten, inklusive parenterale Ernährung, Bluttransfusion und Antibiotika
- Grad III Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischem oder radiologischem Interventionsbedarf
- a ohne Vollnarkose
  - b mit Vollnarkose
- Grad IV lebensbedrohliche Komplikationen +/- intensivmedizinischer Behandlung, inkl. ZNS-Komplikationen
- a Dysfunktion eines Organs (inklusive Dialyse)
  - b Multiorganversagen
- Grad V Tod des Patienten

### 3.4. Statistik

Alle Berechnungen wurden mit SPSS IBM Inc., USA, Version 22, durchgeführt. Für alle Kalkulationen wurde ein zweiseitiges Konfidenzintervall von 95% mit einem Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt (p-Wert).

Kategoriale Variablen wurden in Häufigkeitstabellen dargestellt und statistische Unterschiede mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson oder dem Exakten Test nach Fischer berechnet.

Stetige Variablen wurden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Median und Range beschrieben und zur Berechnung statistischer Unterschiede wurde der T-Test bzw. der Mann-Whitney-U-Test (parametrisch/ nicht-parametrisch) verwendet.

Überlebenszeit-Analysen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und zur Überprüfung der Signifikanz wurde der Log-Rank-Test herangezogen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenmerkmale

Das Patientenkollektiv wurde zunächst in zwei Kohorten aufgeteilt. In Kohorte 1 befinden sich alle Patienten, die präoperativ eine Gallengangsdrainage mittels ERCP und Gallengangsstent oder PTCD (perkutane transhepatische Cholangiodrainage) erhielten (n=170). In Kohorte 2 befinden sich alle Patienten, bei denen die Tumorresektion direkt ohne vorherige Gallengangsdrainage durchgeführt wurde (n=134).

Um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu überprüfen, wurde zuerst die Verteilung patientenbezogener bzw. klinischer Merkmale innerhalb dieser zwei Kohorten betrachtet. Hierzu wurden das Geschlecht, das Patientenalter zum Operationszeitpunkt und der ASA-Score zur Einschätzung des präoperativen Allgemeinzustandes des Patienten, die Tumorgröße und die Tumor-Histologie nach pathologischem Befund verglichen.

Alle o.g. Charakteristika, mit Ausnahme der Histologien, waren zwischen den beiden Kohorten gleich verteilt [Tabelle 1].

Kohorte 1 umfasst 100 männliche (58,8%) und 70 weibliche (41,2%) Patienten, in Kohorte 2 sind 69 Patienten männlich (51,5%) und 65 Patientinnen weiblich (48,5%). In der Verteilung des Geschlechts besteht kein signifikanter Unterschied ( $p=0,202$ ) [Tabelle 1, Zeile 1].

Der Median des Alters liegt in der Stent-Gruppe bei 69,5 Jahren, wobei der jüngste Patient zum Operationszeitpunkt 35 Jahre und der älteste 93 Jahre alt war. In der Gruppe ohne Stent liegt der Alters-Median bei 69 Jahren, der jüngste Patient war hier bei der Operation 31 Jahre alt und der älteste 85 Jahre. Der Mittelwert des Alters liegt in Kohorte 1 bei 67,4 Jahren und in Kohorte zwei bei 67,5 Jahren. Auch in der Altersverteilung besteht zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied ( $p=0,939$ ) [Tabelle 1, Zeile 2].

Das „Physical Status Classification System“ der „American Society of Anesthesiologists (ASA)“ erlaubt präoperativ eine grobe Einschätzung des gesundheitlichen Allgemeinzustandes eines Patienten. Demnach beschreibt die ASA-Klasse 1 einen gesunden Patienten, ASA 2 einen Patienten mit leichter Allgemeinerkrankung ohne wesentliche Einschränkungen, ASA 3 einen Patienten mit schwerer Systemerkrankung und deutlicher körperlicher Einschränkung, und ASA 4 einen Patienten mit lebensbedrohlicher Erkrankung.

In der Stent-Gruppe wurden präoperativ 9 Patienten in ASA 1 (5,3%), 103 in ASA 2 (60,9%), 54 in ASA 3 (31,9%) und 3 in ASA 4 (1,8%) eingeteilt. In der Kohorte ohne Stent verteilten

sich die Patienten wie folgt: 13 in ASA 1 (9,8%), 86 in ASA 2 (64,7%), 33 in ASA 3 (24,8%) und ein Patient in ASA 4 (0,8%). Bei 2 Fällen fehlen die Angaben zur ASA-Klasse, von diesen gehörte ein Patienten zu Kohorte 1 und ein Patient zu Kohorte 2. Zum statistischen Vergleich wurden jeweils ASA-Klasse 1 und 2 bzw. ASA-Klasse 3 und 4 zusammengefasst. Die Verteilung der ASA-Scores unterscheidet sich nicht signifikant ( $p=0,125$ ) [Tabelle 1, Zeile 3].

In der Studie wurden Patienten mit PDAC (duktales Adenokarzinom des Pankreas), distalem Gallengangskarzinom und Karzinom der Papilla Vateri eingeschlossen. In der Kohorte mit Gallengangsstent hatten 120 Patienten (70,6%) ein PDAC, 32 Patienten (18,8%) ein distales Gallengangskarzinom und 18 Patienten (10,6%) ein Karzinom der Papilla Vateri. In der Kohorte ohne präoperativen Stent waren die Karzinome anders verteilt, mit einem signifikanten Unterschied von  $p<0,001$ . Hier hatten 117 Patienten (87,3%) ein PDAC, 6 Patienten (4,5%) ein distales Gallengangskarzinom und 11 Patienten (8,2%) ein Papillenkarzinom [Tabelle 1, Zeile 4].

Die Tumorgöße wurde postoperativ nach pathologischer Aufarbeitung bestimmt. Die Einteilung erfolgte nach der TNM-Klassifikation der 7. Auflage des AJCC Cancer Staging Manual, die im Betrachtungszeitraum Gültigkeit hatte [29]. Zum Vergleich der beiden Kohorten wurden die Klassen T1 und T2, d.h. auf das Pankreas begrenzte Tumoren, und T3 und T4, d.h. größere, das Pankreasparenchym überschreitende Tumoren, zusammengefasst. In der Kohorte 1 hatten 27 Patienten (16,1%) einen Tumor der Größe T1 bzw. T2 und 141 Patienten (83,9%) einen Tumor der Größe T3 bzw. T4. Die Verteilung in Kohorte 2 unterschied sich mit 14,9% (20 Patienten) mit T1 bzw. T2 und 85,1% mit T3 bzw. T4 (114 Patienten) nicht signifikant [Tabelle 1, Zeile 5].

Tabelle 1. Patientenmerkmale im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne präoperative Gallengangsdrainage.

		mit präop. Gallengangs- drainage (n=170)	ohne präop. Gallengangs- drainage (n=134)	p-Wert
<b>Geschlecht</b>	männlich	100 (58,8%)	69 (51,5%)	0,202
	weiblich	70 (41,2%)	65 (48,5%)	
<b>Alter (Jahre)</b>	Mittelwert	67,4	67,5	0,939
	Median	69,5	69,0	
	Streuung	35 - 91	31 - 85	
<b>ASA-Score*</b>	1+2	112 (66,3%)	99 (74,4%)	0,125
	3+4	57 (33,7%)	34 (25,6%)	
<b>Histologie</b>	PDAC	120 (70,6%)	117 (87,3%)	<0,001
	Gallengangs-Ca	32 (18,8%)	6 (4,5%)	
	Papillen-Ca	18 (10,6%)	11 (8,2%)	
<b>Tumorgroße*</b>	T1+T2	27 (16,1%)	20 (14,9%)	0,873
	T3+T4	141 (83,9%)	114 (85,1%)	

\*fehlende Daten: ASA-Score n=2, Tumorgroße n=2

## 4.2. Präoperative Gallengangsdrainage versus direkte Resektion

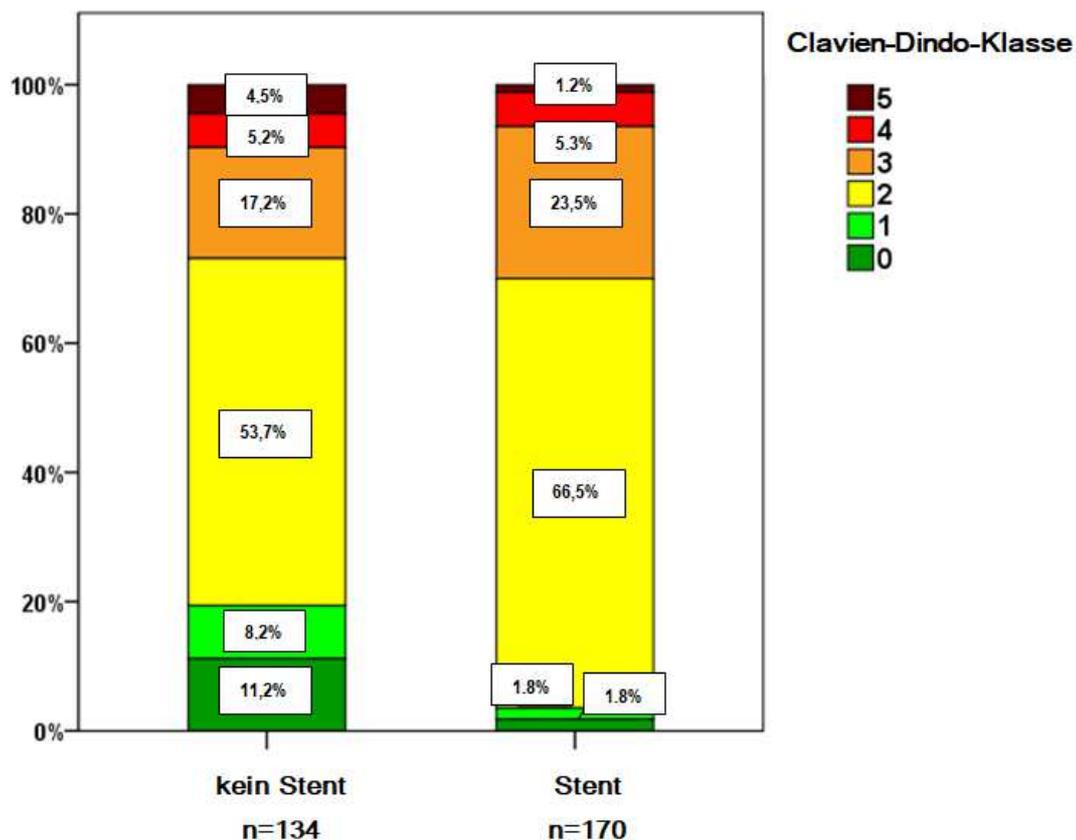
### 4.2.1. Postoperative Komplikationen:

Zunächst wurde für das gesamte Patientenkollektiv das Auftreten von postoperativen Komplikationen zwischen der Kohorte 1, die präoperativ mittels Gallengangsstent versorgt wurde, und der Kohorte 2 verglichen, die ohne vorherige Intervention direkt operiert wurde. Die Gesamtmorbidität wurde mit Hilfe der Clavien-Dindo-Klassifikation bestimmt, welche die postoperativen Komplikationen in 5 Schweregrade unterteilt [Abbildung 2].

Die Gesamtkomplikationsrate (Clavien-Dindo-Klasse I-V) liegt in der Kohorte mit präoperativer Gallengangsdrainage signifikant höher bei 98,2% und in der Kohorte ohne Stent bei 88,8% ( $p < 0,001$ ). Dieser Unterschied ergibt sich vor allem durch das vermehrte Auftreten leichter Komplikationen. In der Kohorte mit präoperativer Gallengangsdrainage traten bei 66,5% der Patienten Komplikationen der Clavien-Dindo-Klasse II auf, und bei Patienten, die direkt operiert wurden nur in 53,7% der Fälle.

Danach wurden die postoperativen Komplikationen in leicht, d.h. Clavien-Dindo-Klasse 0-II, und moderat bis schwer, d.h. Clavien-Dindo-Klasse III-V unterteilt. Die Rate schwerer postoperativer Komplikationen (C.D. III-V) unterschied sich nicht (p-Wert 0,610). In der Kohorte mit Stent entwickelten 51 Patienten (30,0%) moderate oder schwere Komplikationen, in der Kohorte ohne Stent lag diese Rate bei 26,9% (36 Patienten) [Abbildung 2] (p=0,610).

Abbildung 2. Höhere Komplikationsrate bei Patienten mit präoperativer Gallengangsdrainage.



Des Weiteren wurden verschiedene spezifische Komplikationen und die jeweilige Häufigkeit ihres Auftretens in den beiden Kohorten einzeln untersucht [Tabelle 2].

Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten hinsichtlich der postoperativen Antibiotikagabe. Patienten mit präoperativer Gallengangsdrainage wurde postoperativ eine deutlich breitere Antibiotikatherapie verordnet, um Komplikationen infektiöser Art zu vermeiden. Zur Beurteilung wurde eine Gabe von zwei oder mehr verschiedenen antibiotischen Substanzen gegenüber der Gabe von nur einem oder keinem Antibiotikum während des postoperativen Verlaufes analysiert (intraoperative verabreichte antibiotische Prophylaxe nicht inbegriffen). In Kohorte 1 erhielt mit 42,4% (72 Patienten) eine

signifikant höhere Anzahl von Patienten eine antibiotische Mehrfachtherapie, in Kohorte 2 waren es nur 21,6% (29 Patienten) [Tabelle 2, Zeile 5].

Außerdem traten in der Kohorte mit Gallengangsdrainage signifikant häufiger Wundheilungsstörungen auf, als in der Kohorte der Patienten, die direkt operiert wurden. Die Rate war in Kohorte 1 mit 21,4% (36 Patienten) deutlich höher als in Kohorte 2 mit 9,4% (12 Patienten;  $p=0,006$ ) [Tabelle 2, Zeile 7].

Die unterschiedliche Verteilung hinsichtlich Wundheilung und Antibiotikagabe erklärt zudem den zu Anfang erwähnten signifikanten Unterschied in der Gesamtkomplikationsrate, welcher sich vor allem auf die Clavien-Dindo-Klassen 0-II bezieht [Abbildung 1].

Bei Betrachtung der Komplikationsraten von Pankreasfistel, Magenentleerungsstörung, Blutung, perkutaner Verhalt drainage und Relaparotomie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten mit bzw. ohne präoperativer Gallengangsdrainage.

Die Pankreasfistelrate lag insgesamt bei 10,2% (31 Patienten), wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten gab ( $p=0,525$ ). 19 Patienten (11,2%) der Kohorte 1 entwickelten eine Pankreasfistel und 12 Patienten (9,0%) der Kohorte 2 [Tabelle 2, Zeile 2].

Auch ein Delayed Gastric Emptying trat mit 11,8% (20 Patienten) in Kohorte 1 und 17,7% (23 Patienten) in Kohorte 2 nicht signifikant unterschiedlich oft auf ( $p=0,180$ ) [Tabelle 2, Zeile 3].

Postoperative Blutungen traten insgesamt in 52 Fällen auf (17,1%). Eine Blutung wurde dokumentiert, wenn diese im Arztbrief als solche genannt wurde oder wenn mehr als drei Erythrozytenkonzentrate verabreicht wurden. Zwischen den beiden Kohorten bestand hier kein Unterschied (Kohorte 1: 17,1%, 29 Patienten; Kohorte 2: 17,2%, 23 Patienten;  $p=0,981$ ) [Tabelle 2, Zeile 4].

Eine radiologisch kontrollierte perkutane Punktion bzw. Drainage musste in 34 Fällen (11,2%) durchgeführt werden. Die Verteilung war in den beiden Kohorten identisch (Kohorte 1: 11,2%, 19 Patienten; Kohorte 2: 11,2%, 15 Patienten;  $p=0,996$ ) [Tabelle 2, Zeile 6]. Die Indikation der perkutanen Intervention wurde in dieser Betrachtung nicht berücksichtigt. Sie umfasst u.a. die Drainage von Abszessen, Verh alten und Hämatomen.

Eine Relaparotomie wurde insgesamt bei 13 Patienten (4,3%) durchgeführt, 6 Patienten (3,5%) aus der Kohorte mit Stent und 7 Patienten (5,2%) aus der Kohorte ohne präoperative Drainage ( $p=0,468$ ) [Tabelle 2, Zeile 8].

Insgesamt verstarben 8 Patienten (2,6%), diese verteilten sich mit 2 Patienten (1,2%) auf Kohorte 1 und mit 6 Patienten (4,5%) auf Kohorte 2 ( $p=0,074$ ) [Tabelle 2, Zeile 9].

**Tabelle 2. Häufigkeit postoperativer Komplikationen bei Patienten mit und ohne präoperative Gallengangsdrainage.** Zu beachten ist die signifikant höhere Rate an Wundheilungsstörungen und Verabreichung von Antibiotika in der Kohorte mit präoperativem Gallengangsstenting.

Komplikationen	mit Stent	ohne Stent	gesamt	p-Wert
<b>Clavien-Dindo-Klasse <math>\geq 3</math></b>	51 (30,0%)	36 (26,9%)	87 (28,6%)	0,610
<b>Pankreasfistel</b>	19 (11,2%)	12 (9,0%)	31 (10,2%)	0,525
<b>A</b>	3 (1,8%)	2 (1,5%)	5 (1,6%)	1,000
<b>B</b>	9 (5,3%)	4 (3,0%)	13 (4,3%)	0,400
<b>C</b>	7 (4,1%)	6 (4,5%)	13 (4,3%)	1,000
<b>Delayed gastric emptying</b>	20 (11,8%)	23 (17,2%)	43 (14,1%)	0,180
<b>Blutung*</b>	29 (17,1%)	23 (17,2%)	52 (17,1%)	0,981
<b>Postoperative Antibiotika (<math>\geq 2</math>)**</b>	72 (42,4%)	29 (21,6%)	101 (33,2%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Perkutane interventionelle Radiologie</b>	19 (11,2%)	15 (11,2%)	34 (11,2%)	0,996
<b>Wundheilungsstörung**</b>	36 (21,4%)	12 (9,4%)	48 (16,2%)	<b>0,006</b>
<b>Relaparotomie</b>	6 (3,5%)	7 (5,2%)	13 (4,3%)	0,468
<b>Tod</b>	2 (1,2%)	6 (4,5%)	8 (2,6%)	0,074

\*Blutung: im Arztbrief beschrieben bzw. Transfusion von  $\geq 4$  Erythrozytenkonzentraten

\*\*fehlende Daten: Wundheilungsstörung bei n=8 postoperativ verstorbenen Patienten

#### **4.2.2. Stent-assoziierte Komplikationen:**

Zusätzlich zu den postoperativen Komplikationen wurden die Stent-assoziierten Komplikationen nach ERCP betrachtet. 121 der 170 Patienten (71,2%) mit präoperativer Gallengangsdrainage wurden nach auswärts durchgeführter ERCP mit einliegendem Stent zur Resektion ins Klinikum rechts der Isar überwiesen. Daher standen in vielen Fällen keine ausführlichen Berichte über die ERCP zur Verfügung. Bei 2 von 170 Patienten, die einen Gallengangs-Stent erhielten, waren keine Daten zur Intervention zu ermitteln; diese wurden deshalb in den weiteren Auswertungen nicht eingeschlossen (n=168). Demnach unterschätzen die angegebenen Zahlen aufgrund der fehlenden Dokumentation wahrscheinlich den realen Wert. Trotzdem wurde eine Analyse der vorhandenen Daten angestrebt. Es konnte eine Komplikationsrate von 26,2% ermittelt werden, welche Komplikationen wie Stentverschluss, Cholangitis, Pankreatitis, Blutung und Perforation

einschließt. Außerdem wurde in 40,5% der Fälle mehr als eine ERCP durchgeführt. Insgesamt entsprechen die Ergebnisse in ihrer Größenordnung aber den aktuellen Angaben in der Literatur [13, 15, 20].

#### **4.2.3. Verzögerung der Resektion:**

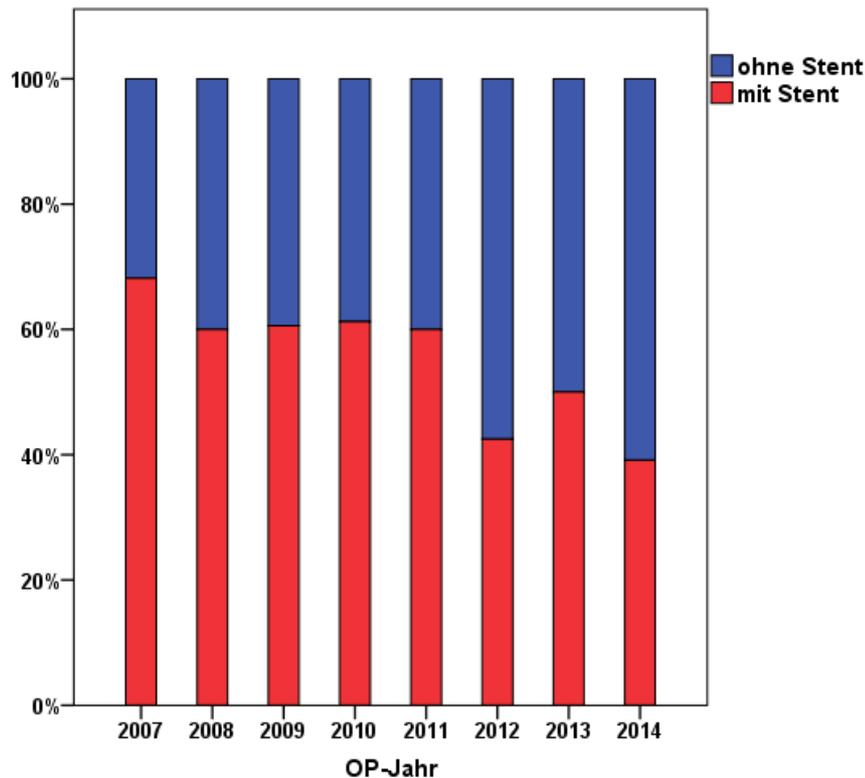
Die Zeitspanne von Erstdiagnose bis zur Resektion war bei Patienten mit einer präoperativen Stentimplantation signifikant verlängert ( $p < 0,001$ ). Patienten, die ohne vorherige biliäre Drainage direkt einer Operation zugeführt wurden, wurden durchschnittlich nach 9,8 Tagen ab Erstdiagnose operiert. Bei Patienten, die präoperativ mittels Gallengangsstent versorgt wurden, waren es durchschnittlich 22,6 Tage.

Patienten, bei denen die Zeitspanne von Erstdiagnose bis zur Resektion mehr als 75 Tage betrug, wurden aus der Berechnung heraus genommen ( $n=12$ ). Bei weiteren drei Fällen war das genaue Datum der Stentimplantation nicht zu ermitteln und bei 9 Patienten wurde der Stent präoperativ wieder entfernt. Diese Fälle gingen auch nicht in die Berechnung ein ( $n=12$ ).

#### **4.2.4. Aktuelle Entwicklung:**

Seit der Veröffentlichung der randomisiert kontrollierten Studie von van der Gaag et. al. im Januar 2010 [15], in der sich das präoperative Stenting als nachteilig erwies, zeigt sich auch in diesem Patientenkollektiv in den letzten Jahren eine Entwicklung weg von der präoperativen Gallengangsdrainage und hin zur direkten Resektion trotz Verschlussikterus. Am Klinikum rechts der Isar sank die Rate der Patienten mit präoperativer Gallengangsdrainage von 62% in den Jahren 2007 bis 2010 auf 50% in den Jahren 2011-2014 ( $p=0,036$ ) [Abbildung 3].

Abbildung 3. Abnehmende Raten der präoperativen Gallengangsdrainage in den Jahren 2007-2014.



### 4.3. Prognosefaktoren

Als nächstes wurde die Korrelation zwischen präoperativen Laborwerten und dem Auftreten postoperativer Komplikationen analysiert. Hierzu wurden der Bilirubin-Wert, der Quick-Wert, die Leukozytenzahl und der MELD-Score herangezogen, um ein Maß für den Schweregrad der Cholestase, der Gerinnungsstörung, der Entzündung und der allgemeinen Leberfunktionsstörung darzustellen.

Die präoperativen Laborwerte sowie die Laborwerte vor Stentimplantation wurden jeweils mit den postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo (0-II = keine/leichte Komplikationen, III-V = schwere Komplikationen) korreliert. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns lagen nicht für jeden Patienten alle Laborwerte vollständig vor. In den Analysen wurden dementsprechend jeweils alle verfügbaren Daten verwendet.

#### 4.3.1. Bilirubin:

Entgegen der Annahme gab es zwischen der Höhe des Bilirubin-Wertes und der postoperativen Morbidität der Patienten keinen Zusammenhang. Die Kohorte wurde aufgeteilt in die eine Gruppe von Patienten, die schwere postoperative Komplikationen

entwickelt hatten und eine Gruppe mit nur geringen postoperativen Komplikationen. Die mittleren präoperativen Bilirubin-Werte beider Gruppen waren nicht signifikant verschieden. Diese Analyse wurde für die gesamte Kohorte und jeweils für die einzelnen Kohorten mit bzw. ohne präoperative Gallengangsdrainage durchgeführt. In der Gruppe mit biliärer Drainage wurden zusätzlich die initialen Bilirubin-Werte vor Stentimplantation analysiert [Tabelle 4, Spalte 1].

Bei den Patienten, die ohne präoperative Gallengangsdrainage direkt operiert wurden, lag der Mittelwert des Bilirubin bei den Fällen mit geringen postoperativen Komplikationen (C.D.  $\leq 2$ ) präoperativ bei 4,39 mg/dl, und bei den Fällen mit schwereren Komplikationen (C.D.  $\geq 3$ ) bei 4,55 mg/dl ( $p=0,891$ ) [Tabelle 4, Spalte 1, Zeile 2]. In der Gruppe der Patienten mit präoperativem Gallengangsstent waren die mittleren Bilirubin-Werte präoperativ dementsprechend niedriger, es bestand aber auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Fällen mit leichten bzw. schweren postoperativen Komplikationen (C.D.  $\leq 2$ : 3,20 mg/dl vs.  $\geq 3$ : 2,78 mg/dl;  $p=0,515$ ) [Tabelle 4, Spalte 1, Zeile 3].

Im Mittel hatten die Patienten vor Stentimplantation einen initialen Bilirubin-Wert von 11,57 mg/dl ( $n=130$ ). Dieser Wert konnte durch Stent-Therapie auf einen mittleren präoperativen Wert von 3,29 mg/dl gesenkt werden ( $p<0,001$ ). Der initiale Bilirubin-Wert (vor Stentimplantation) der Patienten, die schwere postoperative Komplikationen entwickelten, war jedoch nicht signifikant verschieden von dem initialen Bilirubin-Wert der Patienten mit geringer postoperativer Morbidität (C.D.  $\leq 2$ : 11,65 mg/dl vs.  $\geq 3$ : 11,41 mg/dl;  $p=0,869$ ) [Tabelle 4, Spalte 1, Zeile 4].

In unserem Patientenkollektiv erhielten die meisten Patienten mit stark erhöhten Bilirubin-Werten eine präoperative Gallengangsdrainage. Nur 21 der 134 Patienten (15,7%), die ohne Stent-Therapie direkt operiert wurden, wiesen präoperativ einen Bilirubin-Wert von  $>11,5$  mg/dl auf, was den initialen mittleren Werten der Patienten mit Gallengangsdrainage entspricht. Unter allen Patienten, die initial einen Bilirubin-Wert von  $>11,5$  mg/dl aufwiesen ( $n=110$ ; d.h.  $n=89$  Patienten mit Gallengangsdrainage, Bilirubin-Wert vor Stent-Implantation;  $n=21$  Patienten ohne Stent-Therapie, Bilirubin-Wert präoperativ), entwickelten in der Kohorte der Patienten ohne präoperative Gallengangsdrainage 28,6% der Patienten ( $n=6$ ) postoperative Komplikationen der Clavien-Dindo-Klassen III-V, und in der Kohorte mit Gallengangsdrainage 30,3% der Patienten ( $n=27$ ). Hinsichtlich der postoperativen Morbidität machte es für die Patienten somit keinen Unterschied, ob die Cholestase präoperativ entlastet wurde, oder nicht ( $p=1,000$ ) [Tabelle 3, Zeile 2]. Auch unter den Patienten mit initialen Bilirubin-Werten  $<11,5$  mg/dl waren die Komplikationsraten mit 26,5% ( $n=30$  der Patienten ohne Stent) und 29,6% ( $n=24$  der Patienten mit Stent) vergleichbar ( $p=0,746$ ) [Tabelle 3, Zeile 1].

Darüber hinaus gab es unter den Patienten, die keine präoperative Gallengangsdrainage erhielten, keinen Unterschied zwischen den Patienten mit (n=58) bzw. ohne (n=76) präoperative Cholestase ( $p=0,836$ ) bezüglich der postoperativen Komplikationen. Diese wurde definiert als ein präoperativer Bilirubin-Wert von  $>2$  mg/dl (Norm:  $<1,2$ mg/dl) oder einer in der Bildgebung ersichtlichen Cholestase (Sonographie/ CT/ MRT).

Es lässt sich also weder mit Hilfe des initialen Bilirubin-Wertes (vor Gallengangsdrainage), noch des präoperativen Wertes eine Aussage bezüglich des Auftretens von postoperativen Komplikationen treffen. Insbesondere zeigte sich auch in der Subgruppe der Patienten mit stark erhöhten Bilirubin-Werten keine höhere postoperative Morbidität. Auch zur Indikationsstellung für eine präoperative Gallengangsdrainage scheint der Bilirubin-Wert isoliert betrachtet nicht geeignet zu sein.

**Tabelle 3. Stark erhöhte Bilirubin-Werte korrelieren nicht mit höherer postoperativer Morbidität.**

initialer Bilirubin-Wert	Gallengangsdrainage	Clavien-Dindo-Klassen III-V
$\leq 11,5$ mg/dl	ohne Stent	30 26,5%
	mit Stent	24 29,6%
	<b>p-Wert</b>	<b>0,746</b>
$> 11,5$ mg/dl	ohne Stent	6 28,6%
	mit Stent	27 30,3%
	<b>p-Wert</b>	<b>1,000</b>

#### **4.3.2. Quick-Wert:**

Der einzige Laborwert, für den sich ein eindeutiger Zusammenhang mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen zeigte, war der Quick-Wert.

Der mittlere präoperative Quick-Wert betrug bei den Patienten mit geringen postoperativen Komplikationen 101,5%. Der mittlere präoperative Quick-Wert der Patienten, die postoperativ schwerere Komplikationen entwickelten, war dagegen mit 97,8% signifikant niedriger ( $p=0,027$ ) [Tabelle 4, Spalte 3, Zeile 1]. Dieser Unterschied war in der Kohorte der Patienten ohne präoperative Gallengangsdrainage (n=134) noch deutlicher (101,9% vs. 93,1%;  $p=0,001$ ) [Tabelle 4, Spalte 3, Zeile 2].

Der Trennwert für das untere Quartil des Quick-Wertes der Patienten ohne Gallengangsdrainage lag bei 93,0%. 44,1% dieser Patienten mit präoperativen Quick-Werten <93,0% (n=15) entwickelte schwere postoperative Komplikationen. Unter den Patienten mit präoperativen Quick-Werten >93,0% waren es nur 21,0% der Patienten (n=21). Auch dieser Unterschied war signifikant (p=0,013).

In der Kohorte der Patienten mit Gallengangsstent gab es hier bezüglich des präoperativen Quick-Wertes, sowie des Quick-Wertes vor Stentimplantation, keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit geringen bzw. schweren postoperativen Komplikationen. Der mittlere Quick-Wert lag vor ERCP bei 95,2% und betrug nach Gallengangsdrainage im Mittel 100,7% (n=94, p=0,016).

#### **4.3.3. Leukozyten:**

Patienten, die postoperativ schwere Komplikationen der Clavien-Dindo-Klassen III-V entwickelten, hatten präoperativ im Mittel eine Leukozytenzahl von 7,07 G/l, welche sich nicht signifikant von der mittleren präoperativen Leukozytenzahl der Patienten mit geringer postoperativer Morbidität (CD 0-2; 7,51 G/l) unterschied (p=0,158). Auch innerhalb der Kohorten mit bzw. ohne präoperative Gallengangsdrainage unterschieden sich die mittleren präoperativen Leukozytenzahlen der Patienten mit geringen bzw. schweren postoperativen Komplikationen nicht signifikant [Tabelle 4, Spalte 2].

In der Kohorte der Patienten mit Stent wiesen jedoch die Patienten, die postoperativ schwerere Komplikationen entwickelten, vor ERCP signifikant höhere Leukozytenzahlen auf, als die Patienten, die nur geringe postoperative Komplikationen hatten (6,86 G/l vs. 8,73 G/l; p=0,029). Erhöhte Leukozytenzahlen vor Stent-Implantation könnten auf eine bestehende Cholangitis hinweisen, die als ein OP-Risiko und daher als Indikation für eine präoperative Gallengangsdrainage angesehen werden kann. Das Vorhandensein einer Cholangitis vor ERCP konnte aufgrund der retrospektiven Analyse nicht in allen Fällen evaluiert werden. Patienten, die ERCP-assoziierte infektiöse Komplikationen, wie Pankreatitis oder Cholangitis, entwickelten, zeigten keine erhöhte postoperative Morbidität (p=0,283; soweit diese Daten aus der vorliegenden ärztlichen Berichterstattung nachvollzogen werden konnten, siehe oben).

#### **4.3.4. MELD-Score:**

Abschließend wurde der MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease) berechnet und mit der postoperativen Morbidität korreliert. Der MELD-Score dient zur Abschätzung des

Schweregrades von Lebererkrankungen vor Lebertransplantation und setzt sich wie folgt zusammen [30]:

MELD =

$$10 \times (0.957 \times \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0.378 \times \ln(\text{Bilirubin ges.}) + 1.12 \times \ln(\text{INR}) + 0.643)$$

Der MELD-Score lag bei den Patienten mit schweren postoperativen Komplikationen präoperativ bei 10,4 und bei den Patienten mit geringen postoperativen Komplikationen bei 9,9. Es gab also keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,444$ ). Auch in den einzelnen Kohorten mit bzw. ohne präoperative Gallengangsdrainage waren die Werte nicht signifikant verschieden [Tabelle 4, Spalte 4]. Ein erhöhter MELD-Score von 10-19 Punkten ist bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen mit einer 3-Monats-Mortalität von 6% assoziiert [30]. Zur Einschätzung des Operationsrisikos bzw. für die Vorhersage postoperativer Komplikationen bei Patienten mit Cholestase scheint der MELD-Score kein geeigneter Parameter zu sein.

**Tabelle 4. Mittelwerte der Laborparameter der Patienten mit geringen und schweren postoperativen Komplikationen präoperativ bzw. vor Gallengangsstenting in den Subgruppen mit und ohne präoperativer Gallengangsdrainage.** Es zeigte sich keine Korrelation der Bilirubin-Werte mit der postoperativen Morbidität, aber ein signifikanter Zusammenhang zwischen Quick-Wert und postoperativer Morbidität.

Clavien-Dindo-Klasse		Mittelwert			
		Bilirubin mg/dl	Leukozyten G/l	Quick-Wert %	MELD-Score
alle Patienten, präoperativ	< 3	3,73	7,07	101,5	9,9
	≥ 3	3,50	7,51	97,8	10,4
	<b>p-Wert</b>	<b>0,708</b>	<b>0,158</b>	<b>0,027</b>	<b>0,444</b>
ohne Stent, präoperativ	< 3	4,39	6,71	101,9	10,0
	≥ 3	4,55	7,09	93,1	10,9
	<b>p-Wert</b>	<b>0,891</b>	<b>0,403</b>	<b>0,001</b>	<b>0,391</b>
mit Stent präoperativ	< 3	3,20	7,37	101,9	9,9
	≥ 3	2,78	7,82	101,4	10,0
	<b>p-Wert</b>	<b>0,515</b>	<b>0,370</b>	<b>0,797</b>	<b>0,856</b>
vor Gallengangs- drainage	< 3	11,65	6,86	95,8	16,1
	≥ 3	11,41	8,73	93,8	16,7
	<b>p-Wert</b>	<b>0,869</b>	<b>0,029</b>	<b>0,667</b>	<b>0,637</b>

## 4.4. Liegedauer des Gallengangsstents

### 4.4.1. Postoperative Komplikationen nach Dauer der Gallengangsdrainage:

Abgesehen von der generellen Diskussion um die Vor- und Nachteile einer präoperativen Gallengangsdrainage, gibt es bisher keine Daten zu der Frage, wie lange ein präoperativ eingesetzter Stent belassen werden sollte, bevor die Tumorresektion durchgeführt wird, damit eine möglichst geringe postoperative Komplikationsrate erreicht wird. Um eine Aussage über die optimale Verweildauer des Stents zu treffen, wurde die Zeitspanne zwischen Stent-Implantation und Operation mit der Inzidenz von postoperativen Komplikationen korreliert.

Das Kollektiv der Patienten mit Gallengangsstent wurde dazu nach kurzer, d.h. <4 Wochen (n=112), und langer Drainagedauer, d.h. >4 Wochen (n=46), aufgeteilt. Die Fälle mit fehlenden Angaben zum genauen Datum der Stentimplantation (n=3) und die Patienten, bei denen der Stent präoperativ wieder entfernt wurde (n=9), wurden in dieser Analyse nicht mit eingeschlossen (n=158).

Zwischen langer und kurzer Liegedauer des Gallengangsstents bestand hinsichtlich der postoperativen Morbidität nach der Clavien-Dindo-Klassifikation kein signifikanter Unterschied (p=0,608) [Abbildung 4].

Eine Pankreasfistel trat bei Patienten mit kurzer Drainagedauer in 14 von 112 Fällen auf (12,5%) und bei Patienten mit langer Drainagedauer in 4 von 46 Fällen (8,7%). Die Häufigkeiten unterschieden sich nicht signifikant (p=0,591) [Tabelle 5, Zeile 1].

Auch die Raten des Delayed Gastric Emptying waren nicht signifikant verschieden (15 Patienten, 13,4% vs. 2 Patienten, 4,3%; p=0,155) [Tabelle 5, Zeile 2].

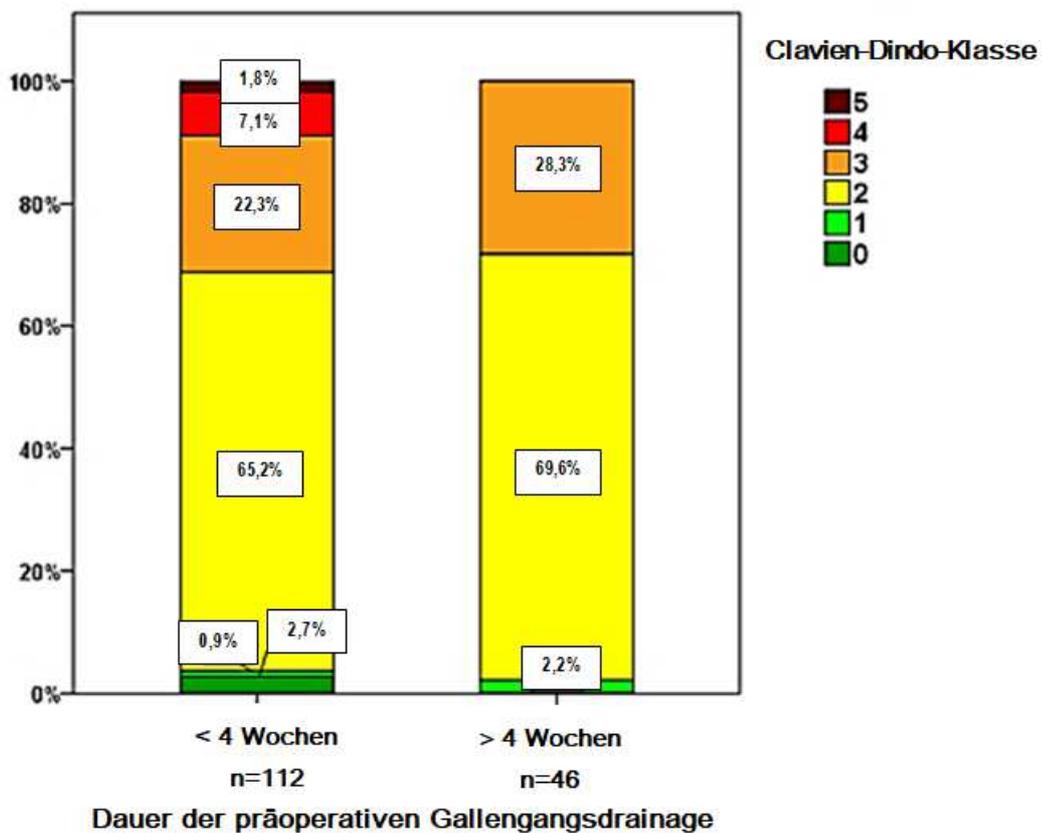
Eine postoperative Blutung trat bei den Patienten mit einer Drainagedauer von < 4 Wochen in 18,8% der Fälle (21 Patienten) auf und unterschied sich nicht signifikant von der Rate in der Kohorte mit einer längeren Drainagedauer (7 Patienten, 15,2%; p=0,654) [Tabelle 5, Zeile 3].

Auch in Bezug auf infektiöse Komplikationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Eine perkutane radiologisch gestützte Drainage eines Verhalts bzw. Abszesses war in 11,6% der Fälle (13 Patienten mit kurzer Drainagedauer) bzw. 10,9% der Fälle (5 Patienten mit längerer Drainagedauer) nötig (p=1,000) [Tabelle 5, Zeile 4].

Wundheilungsstörungen traten bei 20,0% der Patienten mit einer Liegedauer des Stents von <4 Wochen auf (22 Patienten) und bei 26,6% der Patienten mit einer längeren Stent-Liegedauer (12 Patienten; p=0,524) [Tabelle 5, Zeile 5].

Es fiel jedoch auf, dass in der Kohorte mit einer Stent-Liegedauer von über 4 Wochen keine lebensbedrohlichen Komplikationen bzw. Todesfälle (Clavien-Dindo-Klassen IV+V) auftraten. In der Kohorte mit einer Stent-Liegedauer von weniger als 4 Wochen entwickelten dagegen 8 Patienten (7,1%) schwere Komplikationen der Clavien-Dindo-Klasse 4 und 2 Patienten (1,8%) verstarben. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (0% vs. 8,9%;  $p=0,028$ ) [Tabelle 5, Zeile 6].

Abbildung 4. Häufigkeit postoperativer Komplikationen nach Dauer der präoperativen Gallengangsdrainage eingeteilt mittels Clavien-Dindo-Klassifikation.



**Tabelle 5. Häufigkeit des Auftretens postoperativer Komplikationen nach Dauer der präoperativen Gallengangsdrainage.** Bitte beachten Sie die signifikant niedrigere Rate schwerer Komplikationen für Patienten mit präoperativer Gallengangsdrainage > 4 Wochen.

	Drainagedauer bis 4 Wochen (n=112)	Drainagedauer über 4 Wochen (n=46)	gesamt (n=158)	p-Wert
<b>Pankreasfistel</b>	14 (12,5%)	4 (8,7%)	18 (11,4%)	0,608
<b>Delayed Gastric Emptying</b>	15 (13,4%)	2 (4,3%)	17 (10,8%)	0,155
<b>Blutung</b>	21 (18,8%)	7 (15,2%)	28 (17,7%)	1,000
<b>perkutane Drainage</b>	13 (11,6%)	5 (10,9%)	18 (11,4%)	0,674
<b>Wundheilungsstörung*</b>	22 (20,0%)	12 (26,6%)	34 (21,8%)	0,524
<b>Clavien-Dindo-Klasse IV+V</b>	10 (8,9%)	0 (0,0%)	10 (6,3%)	<b>0,028</b>

\* Wundheilungsstörung: n=156, verstorbene Patienten nicht inbegriffen

#### **4.4.2. Gesamtüberleben nach der Dauer der Gallengangsdrainage:**

Eine präoperative Gallengangsdrainage von über 4 Wochen verzögert die Resektion des Tumors deutlich. Es stellt sich daher die Frage, ob das Langzeit-Überleben des Patienten aufgrund eines ausgeprägten Tumorwachstums während dieser Wartezeit beeinträchtigt sein könnte. Um dies zu klären, wurden die postoperativen Überlebenszeiten der Patienten mit einer Drainagedauer von weniger bzw. mehr als 4 Wochen miteinander verglichen. Dafür wurde eine Survival-Analyse nach Kaplan-Meier durchgeführt und statistische Unterschiede zwischen den medianen Überlebenszeiten mittels Log-Rank Test überprüft. Um ein homogenes Patientenkollektiv zu erhalten und um andere Einflussfaktoren auszuschließen, wurden in diese Analyse nur Patienten mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas aufgenommen, die zum Operationszeitpunkt noch keine Metastasen entwickelt hatten. Patienten mit distalem Gallengangskarzinom oder Papillenkarzinom wurden nicht eingeschlossen. Auch die Patienten, die aufgrund von Komplikationen postoperativ verstorben sind, wurden ausgeschlossen. Außerdem beschränkt sich die Analyse auf Patientendaten aus den Jahren 2007 bis 2013, da jüngere Daten noch keine verlässliche Aussage über die Überlebenszeit zulassen würden.

Die mediane Überlebenszeit aller Patienten (n=201) betrug 20,3 Monate. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit einer Drainagedauer von unter 4 Wochen (n=72; 20,2 Monate) unterschied sich nicht signifikant von der medianen Überlebenszeit der Patienten mit einer Drainagedauer von mehr als 4 Wochen (n=30; 19,3 Monate). Auch das mediane Überleben der Patienten ohne präoperativen Gallengangsstent (n=99) war mit 21,2 Monaten nicht signifikant verschieden (p=0,749) [Tabelle 6, Abbildung 5].

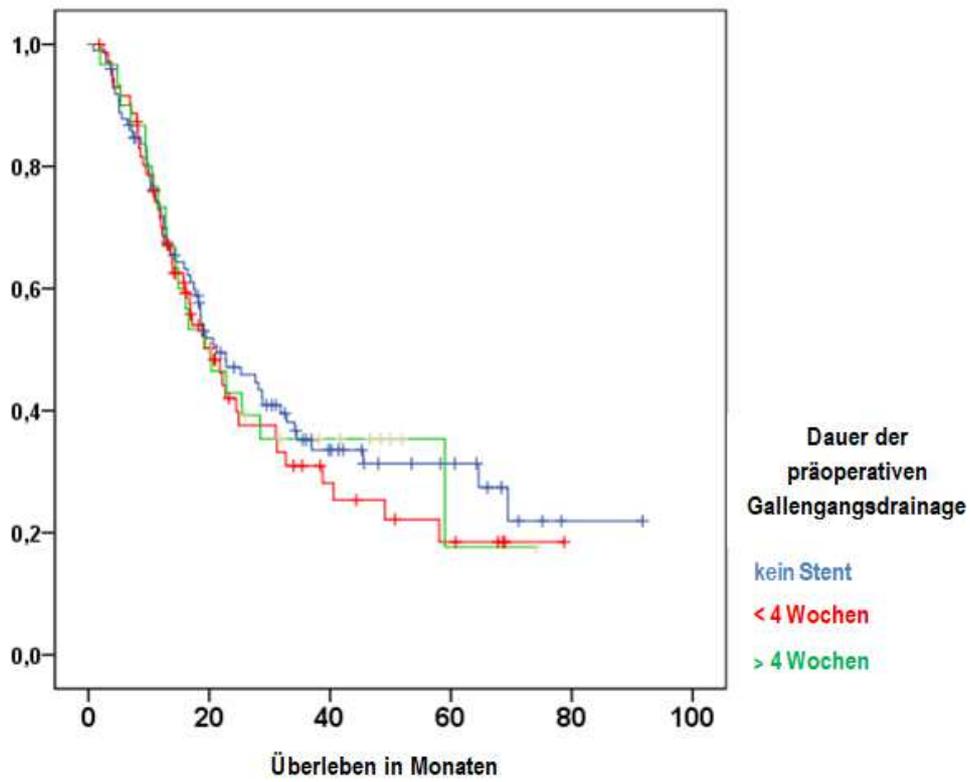
Selbst wenn also eine präoperative Gallengangsdrainage die Operation um mehr als einen Monat ab Diagnosezeitpunkt verzögert hatte, wurde das Langzeit-Überleben der Patienten dadurch nicht beeinträchtigt.

Trotzdem unterschieden sich die medianen Überlebenszeiten jeweils um etwa einen Monat. Dies könnte jedoch einfach die Zeitspanne von Diagnosezeitpunkt bis zur Operation widerspiegeln, welche, wie bereits oben erwähnt, für Patienten mit präoperativer Gallengangsdrainage länger ist. Bezieht man diesen Faktor mit ein, ist das Gesamt-Überleben ab Diagnosezeitpunkt für alle drei Gruppen vergleichbar.

**Tabelle 6. Medianes Überleben der Patienten nach Pankreasresektion mit präoperativer Gallengangsdrainage > 4 Wochen nicht beeinträchtigt im Vergleich zu Patienten mit direkter Resektion.**

Dauer Gallengangsdrainage	Patienten	Ereignisse	zensiert	medianes Überleben in Monaten	Log-rank-Test p-Wert
<b>kein Stent</b>	99	62	37,4%	21,2	0,749
<b>&lt; 4 Wochen</b>	72	46	36,1%	20,2	
<b>&gt; 4 Wochen</b>	30	20	33,3%	19,3	
<b>gesamt</b>	201	128	36,3%	20,3	

Abbildung 5. Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Gesamtüberleben nach Pankreatikoduodenektomie bei PDAC ohne Fernmetastasierung der Patienten mit präoperativer Gallengangsdrainage über bzw. unter 4 Wochen und Patienten mit direkter Resektion.



## 5. Diskussion

In dieser monozentrischen Studie wurde das Auftreten postoperativer Komplikationen nach Pankreatikoduodenektomie bei Patienten mit maligner Cholestase bei periampullären Karzinomen untersucht. Im Speziellen wurde analysiert, inwiefern bestimmte präoperative Laborwerte und die Dauer der präoperativen Gallengangsdrainage mit der Häufigkeit des Auftretens und dem Schweregrad postoperativer Komplikationen in Zusammenhang stehen.

Es konnte gezeigt werden, dass die postoperative Komplikationsrate der Patienten mit präoperativer Gallengangsdrainage signifikant höher ist, als die der Patienten, die direkt operiert wurden. Stent-assoziierte Komplikationen sind in dieser Analyse noch nicht einmal inbegriffen. Dieser Unterschied ergibt sich vor allem durch das vermehrte Auftreten infektiöser Komplikationen. Es traten signifikant mehr Wundheilungsstörungen auf und es wurden bei fast doppelt so vielen Patienten zwei oder mehr verschiedene Antibiotika verabreicht, was für ein erweitertes Spektrum an zu behandelnden pathogenen Keimen nach Gallengangsstenting spricht.

Die Ergebnisse in dieser Studie entsprechen insgesamt den Ergebnissen aktueller Studien zu dieser Thematik. Die randomisiert kontrollierte Studie von van der Gaag et. al. aus dem Jahr 2010 untersuchte die Auswirkungen einer präoperativen Gallengangsdrainage bei 202 Patienten mit bösartigen Tumoren im Bereich des Pankreaskopfes und berücksichtigt sowohl die Komplikationen der ERCP, als auch die postoperativen Komplikationen nach Pankreasresektion. Die Häufigkeitsrate für das Auftreten schwerer Komplikationen betrug in der Gruppe der Patienten mit präoperativem Gallengangsstenting 74%, und 39% in der Gruppe der Patienten, die direkt operiert wurden. Dies bedeutet ein signifikant niedrigeres Komplikationsrisiko für Patienten ohne präoperative Gallengangsdrainage [15]. Auch bei zwei Metaanalysen von Fang et. al. 2013 und Scheufele et. al. 2017 zeigte sich eine signifikant höhere Rate an schweren Komplikationen und Wundinfektionen bei Patienten mit präoperativer Gallengangsdrainage. Von den Autoren wurde empfohlen, dass vor geplanter Pankreatikoduodenektomie bei Patienten mit Karzinomen im Bereich des Pankreaskopfes keine routinemäßige präoperative Gallengangsdrainage durchgeführt werden sollte [16, 17].

Historisch gesehen wurde die Idee der präoperativen Gallengangsdrainage bereits von Whipple et. al. im Jahre 1935 beschrieben. Er stellte in dieser Arbeit fest, dass Patienten mit starker Cholestase unter einer Leberfunktions- und Gerinnungsstörung leiden und sich in einem schlechten Ernährungszustand befinden, was nach Pankreasresektion häufig zu schweren Komplikationen führt. Er empfahl daher ein zweizeitiges Vorgehen, indem in einer ersten Operation mittels Cholezystogastrostomie zuerst der Gallestau entlastet wird, um

bessere Operationsbedingungen für die eigentliche Pankreasresektion 4 Wochen später zu schaffen [31]. Experimentelle und klinische Studien zeigten zudem, dass eine Cholestase zu Leberfunktionsstörungen, Gerinnungsstörungen und einer verminderten Synthese von Gerinnungsfaktoren führt. Außerdem erhöht eine Cholestase die Endotoxin-Konzentration im Blut, was zu einem proinflammatorischen Zustand führt und wiederum Gerinnungsstörungen begünstigt [22, 32-34]. Ob dies allerdings klinisch tatsächlich zu einem vermehrten Auftreten von postoperativen Komplikationen führt, ist unklar.

Um präoperativ den Schweregrad der Cholestase und damit die Leberfunktion bzw. den Allgemeinzustand eines Patienten abzuschätzen, werden in der klinischen Praxis meist Leberwerte und Cholestaseparameter, und vor allem der Bilirubin-Wert herangezogen. Ein hoher Bilirubin-Wert wird allgemein als ein Risikofaktor für die Operation angesehen. Es gibt jedoch keinen definierten Cut-off-Wert, der eine nachweislich eingeschränkte Operationsfähigkeit des Patienten anzeigen würde bzw. Evidenz dafür, dass dieser Wert überhaupt ein aussagekräftiger Prognosefaktor ist. Es ist unklar, ob für Patienten mit stark erhöhten Bilirubin-Werten vor geplanter Pankreaskopfresektion tatsächlich ein erhöhtes OP-Risiko besteht. Die meisten Studien zur Auswirkung des präoperativen Gallengangsstentings auf die postoperative Morbidität enthalten keine Analyse bezüglich des initialen Bilirubin-Wertes als Prognosefaktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen. Diese Tatsache hat möglicherweise auch zu der allgemeinen Annahme beigetragen, dass Patienten mit stark erhöhten Bilirubin-Werten entgegen der aktuellen Studienlage von einer präoperativen Gallengangsdrainage profitieren würden.

Demnach sollte in dieser Studie der prädiktive Wert verschiedener Serumparameter verifiziert werden, die in der klinischen Praxis zur Abschätzung des Allgemeinzustandes und der Leberfunktion eines Patienten mit malignem Ikterus herangezogen werden können. Für die Analyse wurden Laborwerte ausgewählt, die verschiedene Aspekte der Cholestase widerspiegeln. Es wurden der Bilirubin-Wert als direktes Korrelat zum Schweregrad des Gallestaus, der Quick-Wert bei Gerinnungsstörung als Zeichen einer konsekutiv gestörten Synthesefunktion der Leber, die Leukozytenzahl als Zeichen einer Cholangitis und der MELD-Score als allgemeiner Marker einer Leberfunktionsstörung analysiert. Diese Werte dienen in der klinischen Praxis häufig auch zur Indikationsstellung für eine ERCP zur Gallengangsdrainage durch Stentimplantation. Um zu überprüfen, ob eine Veränderung dieser Serumparameter tatsächlich Auswirkungen auf die postoperative Morbidität der Patienten hat, wurde das Patientenkollektiv aufgeteilt in eine Subgruppe mit schwereren postoperativen Komplikationen und eine Subgruppe mit geringeren postoperativen Komplikationen (Clavien-Dindo-Klasse <3 / ≥3). Für diese beiden Subgruppen wurde jeweils der mittlere präoperative Wert der o.g. Serumparameter ermittelt bzw. der mittlere initiale

Wert vor Stentimplantation für die Patienten, die eine präoperative Gallengangsdrainage erhalten haben.

In dieser Studie zeigte sich, dass der Bilirubin-Wert nicht mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen korreliert. Die präoperativen bzw. initialen Bilirubin-Werte vor Stentimplantation in den zwei Subgruppen der Patienten mit geringeren und schwereren postoperativen Komplikationen waren nicht unterschiedlich. Zusätzlich hatten auch Patienten mit sehr stark erhöhten initialen Bilirubin-Werten keine erhöhte postoperative Morbidität im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Bilirubin-Werten.

Stattdessen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Quick-Wert der Patienten und der Häufigkeit schwerer postoperativer Komplikationen. Der präoperative Mittelwert des Quick-Wertes der Patienten mit schweren postoperativen Komplikationen war signifikant niedriger als der Quick-Wert der Patienten, die postoperativ nur geringe Komplikationen entwickelten. In der Kohorte der Patienten ohne präoperative Gallengangsdrainage stellte sich dieser Zusammenhang noch deutlicher dar. Patienten mit deutlich beeinträchtigten Quick-Werten (hier wurde das untere Quartil der Kohorte definiert) hatten eine mehr als doppelt so hohe Rate an postoperativen Komplikationen als der Rest der Kohorte. In der Kohorte der Patienten mit Stent gab es hier bezüglich des präoperativen Quick-Wertes, sowie des Quick-Wertes vor Stent-Implantation, keinen signifikanten Unterschied.

Der Quick-Wert scheint ein besserer Indikator für eine durch den Verschlussikterus beeinträchtigte Leberfunktion zu sein, als der Bilirubin-Wert. Darüber hinaus könnten Patienten mit deutlich erniedrigtem Quick-Wert womöglich von einer präoperativen Gallengangsdrainage profitieren, da nach Gallengangsstent-Therapie der präoperative Quick-Wert signifikant höher war. Trotzdem ist die klinische Anwendbarkeit fraglich, da ein Quick-Wert zwischen 90-100% nicht als pathologisch gilt. Der Normbereich für den Quick-Wert ist mit 70-120% sehr breit definiert, wobei man sich hierbei am Mittelwert der Normalbevölkerung von 100% orientiert [35]. Dabei hatten in unserem Kollektiv bereits Patienten mit einem Quick-Wert von <93% ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen die Aussagen von Arkadopoulos et. al., dass der Schweregrad der Cholestase bzw. der absolute Bilirubin-Wert keine Indikation für eine präoperative Gallengangsdrainage darstellen. In dieser Fall-Kontroll-Studie zur postoperativen Morbidität nach Pankreatikoduodenektomie wurde eine Kohorte mit 76 Patienten mit präoperativen Bilirubin-Werten  $\geq 15$  mg/dl, die direkt operiert wurden, verglichen mit einer zweiten Kohorte, die eine präoperative Gallengangsdrainage für durchschnittlich 2-4 Wochen erhalten hatten. Die initialen Bilirubin-Werte der Patienten der zweiten Kohorte

waren vergleichbar mit den präoperativen Bilirubin-Werten der ersten Kohorte. Die Kohorte der Patienten mit Gallengangsdrainage wies eine signifikant höhere postoperative Gesamtmorbidität auf, welche entsprechend der vorliegenden Studie vor allem auf mäßiggradige infektiöse Komplikationen wie Wundheilungsstörungen und intraabdominelle Abszesse zurückzuführen war. Damit konnte gezeigt werden, dass selbst Patienten mit schwerer Cholestase und stark erhöhten Bilirubin-Werten nicht von einer präoperativen Gallengangsdrainage profitieren [21].

Eine weitere Fall-Kontroll-Studie von Mezhir et. al. von 2009, die die Höhe des initialen Bilirubin-Wertes berücksichtigt, zeigt ähnliche Ergebnisse. Diese schloss 188 Patienten mit resektablem Pankreaskopfkarzinom ein, die entsprechend für Alter, Geschlecht, initialem Albumin-Wert und initialem Bilirubin-Wert zugeordnet wurden und entweder direkt operiert wurden oder eine präoperative Gallengangsdrainage für durchschnittlich 27 Tage bis zur Operation erhielten. Bei den Patienten mit präoperativer Gallengangsdrainage zeigte sich, ein signifikanter Anstieg der infektiösen Komplikationen, wie Wundheilungsstörungen und intraabdominellen Abszessen. Zusätzlich lag die Rate der Stent-assoziierten Komplikationen in jener Studie bei 23%. Dies führte außerdem zu einer signifikanten zeitlichen Verzögerung der Resektion. Die Indikation für die Gallengangsdrainage war in 97% der Fälle ein Verschlussikterus [20].

Es scheint fraglich, ob eine so kurze Dauer der Cholestase überhaupt eine klinisch relevante Beeinträchtigung der Leberfunktion hervorruft. Der Bilirubin-Wert allein scheint jedenfalls nicht dazu geeignet zu sein, Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko, verursacht durch einen Verschlussikterus, zu identifizieren. Vor allem sollte der Bilirubin-Wert daher nicht zur Indikationsstellung für eine präoperative Gallengangsdrainage genutzt werden. In dieser Studie stellte sich dagegen der Quick-Wert als geeigneter Parameter heraus, um auf ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen zu schließen. Ein erniedrigter Quick-Wert scheint ein besserer Indikator für eine beeinträchtigte Leberfunktion zu sein. Möglicherweise könnten Patienten mit erniedrigtem Quick-Wert von einer präoperativen Gallengangsdrainage profitieren.

Über 70% der Patienten mit präoperativer Gallengangsdrainage, die in dieser Studie eingeschlossen sind, hatten bereits vor Erstvorstellung zur Resektion im Klinikum rechts der Isar einen Gallengangsstent in einer zuweisenden Klinik erhalten. Die Daten zu Stent-assoziierten Komplikationen waren demnach nicht vollständig zu ermitteln. Trotzdem ergab sich aus den vorliegenden Unterlagen eine Komplikationsrate von 26,2% (u.a. Stentverschluss, Cholangitis, Pankreatitis, Blutung und Perforation). Außerdem wurde in 40,5% der Fälle mehr als eine ERCP durchgeführt. Insgesamt entsprechen die Ergebnisse in ihrer Größenordnung aber den aktuellen Angaben in der Literatur [13, 15, 20]. Die

Studienlage bezüglich der Vor- bzw. Nachteile einer präoperativen biliären Drainage im Vergleich zur direkten Resektion ist nicht eindeutig. Auch in dieser Studie konnte kein Vorteil einer präoperativen Entlastung des Verschlussikterus nachgewiesen werden. Daher ist es fraglich, ob dem Patienten das nicht geringe Risiko von ERCP-assoziierten Komplikationen bei zweifelhaftem Nutzen der Intervention zugemutet werden sollte.

Darüber hinaus war die Zeitspanne ab Erstdiagnose bis zur Resektion bei Patienten mit präoperativer Gallengangsdrainage in dieser Kohorte durchschnittlich 12 Tage länger, d.h. mehr als doppelt so lang, als bei Patienten, die direkt operiert wurden. Im Sinne der Resektibilität eines aggressiv wachsenden Tumors sollte bei nicht nachzuweisendem Vorteil einer präoperativen Entlastung der Cholestase auf eine unnötige Verzögerung der Operation verzichtet werden. Nach Veröffentlichung von immer mehr eindeutigen Studienergebnissen seit 2010 sank der Anteil der Patienten mit präoperativem Gallengangsstenting bei Patienten mit periampullären Karzinomen, die am Klinikum rechts der Isar operiert wurden. Es konnte gezeigt werden, dass in den letzten Jahren bereits ein Umdenken in der klinischen Herangehensweise stattgefunden hat.

Da ein großer Anteil von Patienten mit bereits auswärts eingelegtem Gallengangsstent dem Operationszentrum zugewiesen werden, stellt sich im klinischen Alltag häufig die Frage, wie lange bis zur Operation gewartet werden soll, um eine möglichst geringe postoperative Morbidität zu erreichen. Deshalb wurde in dieser Studie die Dauer der Gallengangsdrainage in Hinblick auf das Auftreten postoperativer Komplikationen analysiert. In dieser Studie zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Gesamtkomplikationsrate zwischen Patienten mit langer und kurzer Drainagedauer (über bzw. unter 4 Wochen). Auch die Häufigkeiten des Auftretens von Pankreasfisteln, Blutungen, intraabdominellen Abszessen und Wundinfektionen waren vergleichbar. Es stellte sich jedoch heraus, dass die Patienten der Subgruppe mit einer Gallengangsdrainagedauer länger als 4 Wochen keine lebensbedrohlichen Komplikationen der Clavien-Dindo-Klasse  $\geq 4$  entwickelten. Da eine längere Drainagedauer entsprechend die Resektion verzögert, wurde abschließend eine Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit der Drainagedauer durchgeführt. Hier zeigte sich keine Beeinträchtigung des Gesamtüberlebens der Patienten mit einer Gallengangsdrainage  $>4$  Wochen. Für den Fall, dass dem Patienten bereits ein Gallengangsstent eingelegt wurde, sollte demnach präoperativ eine Dauer der Gallengangsdrainage von mindestens 4 Wochen angestrebt werden, um das Risiko schwerer Komplikationen zu reduzieren.

In der Literatur sind nur wenige Informationen über die ideale Dauer der präoperativen Gallengangsdrainage hinsichtlich postoperativer Morbidität und Gesamtüberleben zu finden. In einer älteren experimentellen Studie wird zur vollen Wiederherstellung der Leberfunktion und Normalisierung der Blutgerinnung und anderer metabolischer Veränderungen eine

Dauer der Gallengangsdrainage von 4-6 Wochen empfohlen. Hier wurden die mitochondriale Funktion, Ketogenese und Kollagensynthese der Leber in Hunden und Patienten unter Gallengangsobstruktion und nach Entlastung analysiert. Nach einer längeren Dauer der Cholestase von über 12 Wochen wurde sogar eine Gallengangsdrainagedauer von über 6 Wochen zur vollen Erholung der Leberfunktion empfohlen [22].

In einer multizentrischen Studie von Uemura et. al. von 2015 mit 932 Patienten wurde der Einfluss der präoperativen Gallengangsdrainage vor Pankreatikoduodenektomie auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit Pankreaskarzinom untersucht. 573 (62%) der Patienten hatten eine präoperative Galleableitung erhalten, entweder über ERCP mit Stentimplantation (407 Patienten) oder über perkutane transhepatische Drainage (166 Patienten). Patienten mit endoskopischem Gallengangsstenting (22,3 Monate) und Patienten ohne Gallengangsdrainage (25,7 Monate) hatten einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu den Patienten mit perkutaner transhepatischer Drainage (16,7 Monate). Die präoperative Gallengangsdrainage allein im Vergleich zur direkten Operation zeigte keine Nachteile bezüglich des Gesamtüberlebens [36]. Ergebnisse aus zwei retrospektiven Studien von Strom et. al. und Murakami et. al. von 2015 sind vergleichbar. Auch hier war das Gesamtüberleben der Patienten mit präoperativem Gallengangsstenting nicht beeinträchtigt [37, 38]. Auch die vorliegende Studie konnte keinen Überlebensnachteil zeigen, auch nicht für Patienten mit langer Drainagedauer >4 Wochen.

Aufgrund der retrospektiven Datenerfassung sind die Ergebnisse in der vorliegenden Studie nur begrenzt aussagekräftig. Mehr als die Hälfte der Patienten mit Gallengangsstent hatten diesen bereits auswärtig erhalten, weswegen Informationen zum Krankheitsverlauf, Symptomatik und Komplikationen teilweise nur eingeschränkt aus externen Arztbriefen zugänglich waren. Insgesamt entsprechen die Ergebnisse dieser Studie aber den Ergebnissen der aktuellen Literatur, weswegen die Daten durchaus als valide angesehen werden können. Außerdem wurden Patienten mit verschiedenen Tumorarten (PDAC, Gallengangskarzinome, Papillenkarzinome) in die Analysen eingeschlossen. Dies spiegelt jedoch gut die klinische Praxis wider, da im Fall der periampullären Karzinome die endgültige Diagnose erst histologisch nach Resektion gestellt werden kann und der perioperative Verlauf derselbe ist. Für die Überlebenszeitanalysen wurden die Patienten mit den selteneren Gallengangs- und Papillenkarzinomen ausgeschlossen, um eine homogene Kohorte der Patienten mit PDAC zu erhalten. Auch die Überlebensdaten der vorliegenden Studie entsprechen in ihrer Größenordnung den Daten der aktuellen Literatur.

## 6. Zusammenfassung

In dieser Studie sollte das Auftreten postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit von verschiedenen präoperativen Faktoren analysiert werden. Hierzu wurden zwei Kohorten mit bzw. ohne präoperative Gallengangsdrainage verglichen. Es wurden verschiedene präoperative Serum-Parameter und die Dauer der präoperativen Galleableitung mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen korreliert und zusätzlich wurde eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt.

Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit präoperativer Gallengangsdrainage vor Pankreatikoduodenektomie im Vergleich zu den Patienten, die direkt operiert wurden, eine höhere Rate postoperativer Komplikation aufweisen, insbesondere infektiöse Komplikationen und Wundheilungsstörungen. Damit wurde in dieser Studienkohorte das Ergebnis aktueller Studien zu der Thematik bestätigt. Eine routinemäßige Entlastung der Cholestase mittels Gallengangsstenting vor Pankreasresektion kann nicht empfohlen werden.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Indikation für eine präoperative Gallengangsdrainage für Patienten mit geplanter Pankreatikoduodenektomie nicht allein durch einen erhöhten Bilirubin-Wert begründet werden kann. Als besserer Parameter für eine beeinträchtigte Leberfunktion stellte sich der Quick-Wert heraus, der signifikant mit der postoperativen Komplikationsrate der Patienten korrelierte.

Für Patienten, die in zuweisenden Kliniken bereits einen Gallengangsstent erhalten haben, sollte eine Drainagedauer von über 4 Wochen angestrebt werden, um das Auftreten schwerer postoperativer Komplikationen zu reduzieren. Das Gesamtüberleben der Patienten wurde durch die längere Dauer der Gallengangsdrainage vor der Resektion nicht beeinträchtigt.

## 7. Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Güralp O. Ceyhan danken. Er wurde zu einem wichtigen Mentor für mich und zeigte mir einen Zugang zur wissenschaftlichen Arbeit und Forschung in der Medizin auf. Ich konnte mich immer auf seine Unterstützung und Motivation verlassen.

Ein ganz besonders großer Dank gilt auch Dr. Florian Scheufele, der mir auf dem gesamten Weg immer mit Rat und Tat zu Seite stand und außerdem ein guter Freund geworden ist.

Vielen Dank auch an Carsten Jäger, den Betreuer der Pankreasdatenbank, der bei Datenerhebung und Statistik eine große Hilfe war.

Am Ende möchte ich mich noch für die Unterstützung der gesamten wissenschaftlichen Arbeitsgruppe des Pankreaszentrums von Prof. Dr. Güralp O. Ceyhan und PD Dr. Dr. Ihsan Ekin Demir unter der Leitung von CA Univ.-Prof. Dr. Helmut Friess danken, in der so produktiv und ideenreich gearbeitet wird. Während meiner Arbeit in dieser Gruppe wurde mir ein wissenschaftlich-theoretischer, als auch klinisch-praktischer Zugang zur Chirurgie aufgezeigt, der meinen weiteren Karriereweg prägend beeinflusst hat.

## 8. Literaturnachweise

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. und Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut, *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 11. Ausgabe, S. 48-51.
2. Böcker W., Denk H., Heitz P., Moch H., Höfler G., Kreipe H., *Pathologie*. 5. Auflage, 2012, München, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, S. 680 ff.
3. Müller M., *Chirurgie*. 14. Auflage. 2017, Medizinische Verlags- u. Informations-Dienste, S. 270 ff.
4. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V., *Kurzversion S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom*. Leitlinienprogramm Onkologie, 2013, Seite 22-37.
5. Website der chirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, <http://www.chir.med.tum.de/pankreaszentrum/pankreaskarzinom>, *Pankreaskarzinom*. abgerufen 16.10.2018 14:38.
6. Website der John Hopkins Universität für Medizin und der John Hopkins Klinik, [https://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary/conditions/adult/digestive\\_disorders/pancreatic\\_cancer\\_85](https://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary/conditions/adult/digestive_disorders/pancreatic_cancer_85), *Pancreatic Cancer*. abgerufen 16.10.2018 14:20.
7. Doris Henne-Bruns, M.D., *Duale Reihe Chirurgie*. 4. Auflage. 2012, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 513ff.
8. Conroy, T., P. Hammel, M. Hebbar, M. Ben Abdelghani, A. C. Wei, J. L. Raoul, L. Chone, E. Francois, P. Artru, J. J. Biagi, T. Lecomte, E. Assenat, R. Faroux, M. Ychou, J. Volet, A. Sauvanet, G. Breysacher, F. Di Fiore, C. Cripps, P. Kavan, P. Texereau, K. Bouhier-Leporrier, F. Khemissa-Akouz, J. L. Legoux, B. Juzyna, S. Gourgou, C. J. O'Callaghan, C. Jouffroy-Zeller, P. Rat, D. Malka, F. Castan and J. B. Bachet: *FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer*. N Engl J Med, 2018. 379(25): p. 2395-2406.
9. Friess, H., J. Kleeff, L. Fischer, M. Muller and M. W. Buchler: *Chirurgische Standardtherapie beim Pankreaskarzinom*. Chirurg, 2003. 74(3): Seite 183-90.
10. Akerberg, D., D. Ansari, and R. Andersson, *Re-evaluation of classical prognostic factors in resectable ductal adenocarcinoma of the pancreas*. World J Gastroenterol, 2016. 22(28): p. 6424-33.
11. Demir, I. E., C. Jager, A. M. Schlitter, B. Konukiewicz, L. Stecher, S. Schorn, E. Tieftrunk, F. Scheufele, L. Calavrezos, R. Schirren, I. Esposito, W. Weichert, H. Friess and G. O. Ceyhan: *R0 versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer*, Ann Surg, 2018. 268(6): p. 1058-1068.
12. Heiner Greten, F.R., Tim Greten, *Innere Medizin*. 13. Auflage, 2010, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, Seite 871.
13. ASGE Standards of Practice Committee et al., *Complications of ERCP*. Gastrointest Endosc, 2012. 75(3): p. 467-73.

14. Germer, Keck, Grundmann, *Evidenzbasierte Viszeralchirurgie maligner Erkrankungen*. 2018, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, Seite 167ff.
15. van der Gaag, N. A., E. A. Rauws, C. H. van Eijck, M. J. Bruno, E. van der Harst, F. J. Kubben, J. J. Gerritsen, J. W. Greve, M. F. Gerhards, I. H. de Hingh, J. H. Klinkenbijn, C. Y. Nio, S. M. de Castro, O. R. Busch, T. M. van Gulik, P. M. Bossuyt and D. J. Gouma: *Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas*. *N Engl J Med*, 2010. 362(2): p. 129-37.
16. Fang, Y., K. S. Gurusamy, Q. Wang, B. R. Davidson, H. Lin, X. Xie and C. Wang: *Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice*. *Br J Surg*, 2013. 100(12): p. 1589-96.
17. Scheufele, F., S. Schorn, I. E. Demir, M. Sargut, E. Tieftrunk, L. Calavrezos, C. Jager, H. Friess and G. O. Ceyhan: *Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature*. *Surgery*, 2017. 161(4): p. 939-950.
18. Jinkins, L. J., A. D. Parmar, Y. Han, C. B. Duncan, K. M. Sheffield, K. M. Brown and T. S. Riall: *Current trends in preoperative biliary stenting in patients with pancreatic cancer*. *Surgery*, 2013. 154(2): p. 179-89.
19. Gouma, D. J., R. C. van Geenen, T. M. van Gulik, R. J. de Haan, L. T. de Wit, O. R. Busch and H. Obertop: *Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume*. *Ann Surg*, 2000. 232(6): p. 786-95.
20. Mezhir, J. J., M. F. Brennan, R. E. Baser, M. I. D'Angelica, Y. Fong, R. P. DeMatteo, W. R. Jarnagin and P. J. Allen: *A matched case-control study of preoperative biliary drainage in patients with pancreatic adenocarcinoma: routine drainage is not justified*. *J Gastrointest Surg*, 2009. 13(12): p. 2163-9.
21. Arkadopoulos, N., M. A. Kyriazi, I. S. Papanikolaou, P. Vasiliou, K. Theodoraki, C. Lappas, N. Oikonomopoulos and V. Smyrniotis: *Preoperative biliary drainage of severely jaundiced patients increases morbidity of pancreaticoduodenectomy: results of a case-control study*. *World J Surg*, 2014. 38(11): p. 2967-72.
22. Koyama, *Experimental and clinical studies on the effect of biliary drainage in obstructive jaundice*. *Am J Surgery*, 1981. 142.
23. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. *Ann Surg*, 2004. 240(2): p. 205-13.
24. Bassi, C., C. Dervenis, G. Butturini, A. Fingerhut, C. Yeo, J. Izbicki, J. Neoptolemos, M. Sarr, W. Traverso, M. Buchler and D. International Study Group on Pancreatic Fistula: *Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition*. *Surgery*, 2005. 138(1): p. 8-13.
25. Bassi, C., G. Marchegiani, C. Dervenis, M. Sarr, M. Abu Hilal, M. Adham, P. Allen, R. Andersson, H. J. Asbun, M. G. Besselink, K. Conlon, M. Del Chiaro, M. Falconi, L. Fernandez-Cruz, C. Fernandez-Del Castillo, A. Fingerhut, H. Friess, D. J. Gouma, T. Hackert, J. Izbicki, K. D. Lillemoe, J. P. Neoptolemos, A. Olah, R. Schulick, S. V. Shrikhande, T. Takada, K. Takaori, W. Traverso, C. R. Vollmer, C. L. Wolfgang, C. J. Yeo, R. Salvia, M. Buchler and S. International Study Group on Pancreatic: *The 2016*

update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*, 2017. 161(3): p. 584-591.

26. Wente, M. N., C. Bassi, C. Dervenis, A. Fingerhut, D. J. Gouma, J. R. Izbicki, J. P. Neoptolemos, R. T. Padbury, M. G. Sarr, L. W. Traverso, C. J. Yeo and M. W. Buchler: *Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)*. *Surgery*, 2007. 142(5): p. 761-8.
27. Wente, M. N., J. A. Veit, C. Bassi, C. Dervenis, A. Fingerhut, D. J. Gouma, J. R. Izbicki, J. P. Neoptolemos, R. T. Padbury, M. G. Sarr, C. J. Yeo and M. W. Buchler: *Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition*. *Surgery*, 2007. 142(1): p. 20-5.
28. Robert-Koch-Institut, *Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions- Surveillance-System (KISS-Definitionen)*. 2016, Robert Koch-Institut.
29. S.B. Edge, D.R. Byrd, C.C. Compton, A.G. Fritz, A. Fritz and Associates, F.L. Greene, A. Trotti, H. Lee: *AJCC Cancer Staging Manual*. New York: Springer, 2010.
30. Wiesner, R., E. Edwards, R. Freeman, A. Harper, R. Kim, P. Kamath, W. Kremers, J. Lake, T. Howard, R. M. Merion, R. A. Wolfe and R. Krom: *Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers*. *Gastroenterology*, 2003. 124(1): p. 91-6.
31. Whipple, A.O., W.B. Parsons, and C.R. Mullins, *TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER*. *Ann Surg*, 1935. 102(4): p. 763-79.
32. Kloek, J. J., M. Heger, N. A. van der Gaag, U. Beuers, T. M. van Gulik, D. J. Gouma and M. Levi: *Effect of preoperative biliary drainage on coagulation and fibrinolysis in severe obstructive cholestasis*. *J Clin Gastroenterol*, 2010. 44(9): p. 646-52.
33. Hunt, D. R., M. E. Allison, C. R. Prentice and L. H. Blumgart: *Endotoxemia, disturbance of coagulation, and obstructive jaundice*. *Am J Surg*, 1982. 144(3): p. 325-9.
34. Papadopoulos, V., D. Filippou, E. Manolis and K. Mimidis: *Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice*. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2007. 16(2): p. 177-86.
35. Website Laborlexikon, <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotrame/q/Quick-Wert.htm>. abgerufen 10.11.2018, 17:20.
36. Uemura, K., Y. Murakami, S. Satoi, M. Sho, F. Motoi, M. Kawai, I. Matsumoto, G. Honda, M. Kurata, H. Yanagimoto, S. Nishiwada, T. Fukumoto, M. Unno and H. Yamaue: *Impact of Preoperative Biliary Drainage on Long-Term Survival in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Multicenter Observational Study*. *Ann Surg Oncol*, 2015. 22 Suppl 3: p. S1238-46.
37. Strom, T. J., J. B. Klapman, G. M. Springett, K. L. Meredith, S. E. Hoffe, J. Choi, P. Hodul, M. P. Malafa and R. Shridhar: *Comparative long-term outcomes of upfront resected pancreatic cancer after preoperative biliary drainage*. *Surg Endosc*, 2015. 29(11): p. 3273-81.
38. Murakami, Y., K. Uemura, Y. Hashimoto, N. Kondo, N. Nakagawa, H. Sasaki, N. Hatano, T. Kohmo and T. Sueda: *Does preoperative biliary drainage compromise the long-term survival of patients with pancreatic head carcinoma?* *J Surg Oncol*, 2015. 111(3): p. 270-6.

## 9. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung einer pyloruserhaltenden partiellen Pankreatiko-duodenektomie; präoperativer Situs mit schematischer Darstellung eines Pankreaskopfkarzinoms und des Resektionsausmaßes und postoperativer Situation nach Rekonstruktion (S. 9)

Abbildung 2: Höhere Komplikationsrate bei Patienten mit präoperativer Gallengangsdrainage (S. 21)

Abbildung 3: Abnehmende Raten der präoperativen Gallengangsdrainage in den Jahren 2007-2014 (S.25)

Abbildung 4: Häufigkeit postoperativer Komplikationen nach Dauer der präoperativen Gallengangsdrainage eingeteilt mittels Clavien-Dindo-Klassifikation (S. 31)

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Gesamtüberleben nach Pankreatikoduodenektomie bei PDAC ohne Fernmetastasierung der Patienten mit präoperativer Gallengangsdrainage über bzw. unter 4 Wochen und Patienten mit direkter Resektion (S. 34)

Tabelle 1: Patientenmerkmale im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne präoperative Gallengangsdrainage (S. 20)

Tabelle 2: Häufigkeit postoperativer Komplikationen bei Patienten mit und ohne präoperative Gallengangsdrainage. Zu beachten ist die signifikant höhere Rate an Wundheilungsstörungen und Verabreichung von Antibiotika in der Kohorte mit präoperativem Gallengangsstenting (S. 23)

Tabelle 3: Stark erhöhte Bilirubin-Werte korrelieren nicht mit höherer postoperativer Morbidität (S. 27)

Tabelle 4: Mittelwerte der Laborparameter der Patienten mit geringen und schweren postoperativen Komplikationen präoperativ bzw. vor Gallengangsstenting in den Subgruppen mit und ohne präoperativer Gallengangsdrainage. Es zeigte sich keine Korrelation der Bilirubin-Werte mit der postoperativen Morbidität, aber ein signifikanter Zusammenhang zwischen Quick-Wert und postoperativer Morbidität (S. 29)

Tabelle 5: Häufigkeit des Auftretens postoperativer Komplikationen nach Dauer der präoperativen Gallengangsdrainage. Bitte beachten Sie die signifikant niedrigere Rate schwerer Komplikationen für Patienten mit präoperativer Gallengangsdrainage > 4 Wochen (S. 32)

Tabelle 6: Medianes Überleben der Patienten nach Pankreasresektion mit präoperativer Gallengangsdrainage > 4 Wochen nicht beeinträchtigt im Vergleich zu Patienten mit direkter Resektion (S. 33)