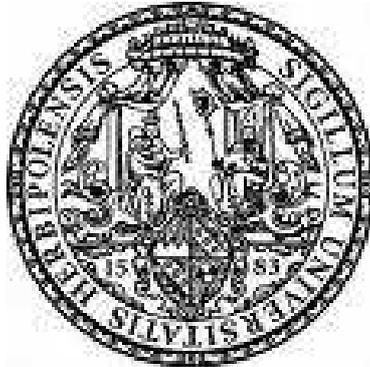


Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Prof. h.c. A. Thiede



Der Einsatz von Octreotiden zur Verringerung der
Fistelrate nach partieller Pankreatikoduodenektomie:
eine prospektive, randomisierte, vergleichende Studie.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Claudia Töpfer
aus Hildesheim
Würzburg, Juni 2008

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Timm

Koreferent: Prof. Dr. med. Burkard Höcht

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 07.11.2008

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	1
I.1	Allgemeine Daten zum Pankreaskopfkarzinom	1
I.2	Therapie des Pankreaskopfkarzinoms	1
I.3	Die Pankreasfistel und die Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie und ihre Vermeidung	2
I.4	Der Einsatz von Somatostatin-Analoga	3
II.	Zielsetzung	4
III.	Patienten und Methoden	5
III.1	Patientenkollektiv und untersuchte Parameter	5
III.1.1	Beobachtungszeitraum A (Dezember 2003 bis Dezember 2005)	6
III.1.1.1	Studienprotokoll	6
III.1.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	6
III.1.1.3	Randomisierung	7
III.1.1.4	Primäre und Sekundäre Endpunkte	7
III.1.1.5	Chirurgische Technik und intraoperative Datenerhebung	7
III.1.1.6	Postoperative Datenerhebung	8
III.1.2	Beobachtungszeitraum B (Januar bis Dezember 2006)	9
III.1.2.1	Rationale des Beobachtungszeitraums B	9
III.2	Technik der Anastomosenherstellung	10
III.2.1	Illustration der Catell-Warren-Technik	11
III.3	Definitionen von Fistel und Insuffizienz	12
III.4	Produktbeschreibung Sandostation® (Somatostatin-Analagon)	12
III.5	Einteilung der duktaalen Pankreaskarzinome	13
III.6	Statistik	14
IV.	Ergebnisse	15
IV.1	Beobachtungszeitraum A: Prospektiv randomisierte Studie 12/2003 bis 12/2005	15

IV.1.1	Intention-to-treat-Fälle	15
IV.1.2	Vergleich der Gruppen	15
IV.1.3	Intraoperative Ergebnisse	16
IV.1.4	Intraoperative Bewertung des Pankreas	19
IV.1.5	Sekretionsmengen	20
IV.1.5.1	Rechte Easy-Flow-Drainage	20
IV.1.5.2	Linke Easy-Flow-Drainage	21
IV.1.5.3	Gangdrainage	22
IV.1.6	Enzymkonzentrationen	23
IV.1.6.1	Enzymkonzentrationen der rechten Easy-Flow-Drainage	23
IV.1.6.1.1	Amylase	23
IV.1.6.1.2	Lipase	24
IV.1.6.2	Enzymkonzentrationen der linken Easy-Flow-Drainage	24
IV.1.6.2.1	Amylase	24
IV.1.6.2.2	Lipase	25
IV.1.6.3	Enzymkonzentrationen der Gangdrainage	25
IV.1.6.3.1	Amylase	25
IV.1.6.3.2	Lipase	26
IV.1.7	Komplikationen der angelegten Anastomosen	26
IV.1.7.1	Gastroenterostomie	26
IV.1.7.2	Biliodigestive Anastomose	27
IV.1.7.3	Pankreatikojejunostomie	27
IV.1.7.3.1	Fistel	27
IV.1.7.3.2	Insuffizienz	28
IV.1.7.3.3	Korrelation von Fistel und Insuffizienz mit anderen Parametern	28
IV.1.7.3.3.1	Korrelation der Fistelrate mit der Konsistenz des Parenchyms	28
IV.1.7.3.3.2	Korrelation der Insuffizienzrate mit der Konsistenz des Parenchyms	29
IV.1.8	Statistik von Gesamtmorbidität und –mortalität	29
IV.1.8.1	Gesamtmorbidität	29
IV.1.8.2	Gesamtmortalität	30
IV.2	Beobachtungszeitraum B: 01 – 12/2006	31

IV.2.1	Präoperative Patientendaten	31
IV.2.2	Intraoperative Parameter	31
IV.2.3	Morbidität	32
IV.2.3.1	Probleme mit der Gastroenterostomie	32
IV.2.3.2	Probleme mit der biliodigestiven Anastomose	32
IV.2.3.3	Fistel und Insuffizienz	32
IV.2.3.4	Re-Operationen	32
IV.2.3.5	Andere Komplikationen	33
IV.2.4	Mortalität	33
V.	Diskussion	34
V.1	Daten zur Morbidität / Mortalität	34
V.2	Fistel und Insuffizienz im Vergleich	35
V.2.1	Problematik der uneinheitlichen Definition	35
V.2.2	Eigene Definition von Fistel und Insuffizienz	36
V.2.3	Korrelation mit anderen Komplikationen	37
V.2.4	Fistel / Insuffizienz und Mortalität	37
V.2.5	Klinische Wertigkeit des Auftretens von Fistel und Insuffizienz	37
V.3	Einsatz von Sandostatin®	38
V.3.1	Pharmakologie und Wirksamkeit des Medikaments	38
V.3.2	Überblick über die Studienlage	38
V.3.3	Zeitpunkt der ersten Injektion	39
V.3.4	Dosierung des Medikaments	40
V.4	Risikofaktoren für die Ausbildung einer Fistel / Insuffizienz	40
V.4.1	Präoperativ erhöhter Creatinin-Wert	40
V.4.2	Konsistenz des Pankreasparenchyms und Gangdurchmesser	41
V.4.3	Sekretmonitoring	41
V.5	Anastomosentechnik	42
V.5.1	Teleskopstiltechnik	42
V.5.2	Duct-zu-Mucosa-Anastomose	42
V.5.3	Kompletter Gangverschluss	43
V.5.4	Wahl einer adäquaten Anastomosentechnik	43

V.6	Drainagen	43
V.6.1	Anastomosenstenting	43
V.6.2	Intraabdominelle Zieldrainagen	44
VI.	Zusammenfassung	45
VII.	Literaturverzeichnis	46
VIII.	Anhang	55
IX.	Abkürzungsverzeichnis und Begriffserläuterungen	60

I. Einleitung

I.1 Allgemeine Daten zum Pankreaskopfkarzinom

Das Pankreaskarzinom ist der vierthäufigste bzw. sechstshäufigste Malignomtyp in den USA bzw. in Großbritannien mit einem Häufigkeitsgipfel in der Gruppe der 65- bis 75-jährigen (3). Vor allem die Inzidenz des duktaalen Pankreaskopfkarzinoms (ca. 8 / 100.000 Einwohner) hat seit dem Wechsel des letzten Jahrhunderts dramatisch zugenommen und ist mittlerweile einer der am häufigsten zum Tode führenden Malignome in Europa, Nordamerika und Asien (13, 52). Die meisten Patienten stellen sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium vor. Dies ist vor allem bedingt durch ein oft erst spätes Eintreten von Symptomen, wie gürtelförmiger Schmerz, allgemeine Inappetenz und andere Zeichen einer sog. B-Symptomatik. Dieses Dilemma gilt vor allem für Tumore im Korpus und Schwanz des Pankreas, die etwa 15% der auftretenden Pankreaskarzinome ausmachen. Circa 65% aller Tumore finden sich im Kopf, Hals oder Uncinatus des Organs. Hierbei tritt häufig schon im Frühstadium ein obstruktiver Ikterus auf, der zu einem früheren Arztkontakt führen kann. (64). Dennoch liegen die Resektionsraten bei nur 2,6 bis 15%, bedingt auch durch eine frühe hepatische Metastasierung (3, 8, 10, 65). Diese Tatsachen bedingen eine 5-Jahresüberlebensrate von 0,4 – 5% und eine mediane Überlebensrate von weniger als sechs Monaten. Einzig kurative Möglichkeit ist die radikale operative Resektion des Pankreaskopfkarzinoms. Bei wie oben beschriebenen geringen Resektionsraten verbessert sich durch die Operation die mediane Überlebensrate auf 11 bis 20 Monate bei einer 5-Jahresüberlebensrate von 7 bis 25% (3, 13).

I.2 Therapie des Pankreaskopfkarzinoms

Bereits 1912 gelingt es Walter Kausch die erste erfolgreiche Pankreatikoduodenektomie bei periampullärem Karzinom durchzuführen (41). Mehr als 20 Jahre später (1935) berichten Whipple et al. über drei Fälle von Pankreatikoduodenektomien (72). Diesen beiden Operateuren verdankt die heutige klassische Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple ihren Namen. Hierbei wird der Pankreaskopf zusammen mit dem duodenalen C entfernt. Gleichsam wird der Gallengang reseziert und eine 2/3-Resektion des Magens durchgeführt. 1978 modifizieren Traverso und Longmire die Operation zu

einer pylorus-erhaltenden Resektion, die so genannte pylorus-erhaltende Pankreaskopfresektion nach Longmire-Traverso (70). Zahlreiche Studien sind seitdem durchgeführt worden, die allesamt vergleichbare Kurzzeit- als auch Langzeitergebnisse der beiden Verfahren postulieren (59).

Wie oben beschrieben ist die radikale Resektion eines Pankreaskopfkarzinoms nach wie vor der einzig kurative Ansatz in der Therapie, wenngleich verschiedenartige Chemotherapien zumindest lebensverlängernde Wirkung versprechen. Neben - wie bei allen anderen operativen Eingriffen - systemischen Gründen der Inoperabilität ist die Klärung einer lokalen Operabilität von entscheidender Bedeutung, wenn es um den kurativen Ansatz geht. Hierbei zählen Lebermetastasen oder weitere Organmanifestationen, peritoneale Aussaat, zirkuläre Tumordinfiltration in die mesenterialen Gefäße und eine Expansion des Tumors auf das Mesenterium des Jejunums oder des Mesocolon transversum zu Kriterien der Inoperabilität (8). Je nach Befall peripylorischer Lymphknoten kann dann eine klassische Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple oder eine pylorus-erhaltende Pankreatikoduodenektomie nach Longmire-Traverso durchgeführt werden (41, 59, 70, 72). Die Rekonstruktion erfolgt durch eine Pankreatikojejunostomie oder auch Pankreatikogastrostomie, eine biliodigestive Anastomose sowie je nach Resektionsausmaß eine Billroth-II-Resektion mit Braunscher-Fußpunkt-Anastomose oder durch Gastrojejunostomie.

I.3 Die Pankreasfistel und die Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie und ihre Vermeidung

Die Ausbildung einer Fistel der Pankreatikojejunostomie oder gar einer Insuffizienz der Anastomose ist eine häufige Komplikation nach partieller Pankreatikoduodenektomie. Die Häufigkeitsangaben in der Literatur reichen von 1,6% bis 27% (2, 19, 20, 23, 33, 58, 62, 66). Die große Varianz dieser Daten basiert auf einer unheitlichen Definition von Fistel und Insuffizienz (5), die es erschwert, direkte Vergleiche zwischen der Komplikationsrate verschiedener Zentren zu ziehen.

Für die Ausbildung einer Fistel bzw. Insuffizienz existieren einige Risikofaktoren, die in verschiedenen – teils prospektiv durchgeführten Studien – evaluiert worden sind.

So führt scheinbar ein präoperativ erhöhter Wert des Creatinins im Serum zu einem signifikant erhöhten Auftreten einer Fistel (1, 33).

Vor allem aber die Konsistenz des Pankreasparenchyms ist ein entscheidender Faktor für die Komplikationsrate der Pankreatikojejunostomie (35, 58). Ebenso hat der Durchmesser des Pankreasgangs einen Einfluss auf die Ausbildung einer Fistel oder einer Insuffizienz (74).

I.4 Der Einsatz von Somatostatin-Analoga

Im Jahr 1979 beschreiben Klempa et al. erstmals den Einsatz von Sandostatin® zur Verhütung postoperativer Komplikationen nach Duodenopankreatektomie an zehn Patienten (42). Sandostatin®, ein synthetischer Ersatzstoff für das natürlich im Körper vorkommende Hormon Somatostatin, verzögert die enterale Passage und reduziert die Durchblutung der splanchnischen Gefäße. Die Suppression von Insulin, Glukagon, Gastrin, Sekretin und Cholezystokinin reflektiert die Dichte der Somatostatinrezeptoren im gastroenteropankreatischen System. Durch die Inhibition von Sekretin und Cholezystokinin wird die pankreatische Sekretion reduziert (7, 53). Derzeit werden vor allem Octreotide verwendet, die als synthetisches Peptidanalogen von Somatostatin eine weit aus längere Halbwertszeit aufweisen als die Grundsubstanz (7, 36).

Seit dem ersten Einsatz des Medikaments 1979 beschäftigen sich zahlreiche Studien mit dem Einsatz und der Wirksamkeit von Octreotiden (9, 26, 30, 31). Hierbei finden sich divergierende Ergebnisse zwischen solchen Studien, die in Europa durchgeführt worden sind (9, 15, 18, 28, 50, 55) und solchen, die in den USA durchgeführt worden sind (47, 57, 76).

II. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es:

- prospektive Daten von Patienten zu erheben, die aufgrund verschiedener Indikationen einer partiellen Pankreatikoduodenektomie zugeführt werden.
- Daten zur Morbidität und Mortalität nach partieller Pankreatikoduodenektomie zu erheben.
- Risikofaktoren zu evaluieren, die für die Ausbildung einer Fistel oder Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie von Bedeutung sein können.
- eine einheitliche Definition von Fistel und Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie herauszuarbeiten, um im Folgenden einen Vergleich zwischen Daten verschiedener Zentren zu ermöglichen.
- den Einsatz von Somatostatin-Analoga hinsichtlich des Einflusses auf Fistel- und Insuffizienzrate zu untersuchen.
- eine interne Überprüfung von Ergebnissen einer prospektiven, randomisierten Studie an einem nachfolgenden Patientenkollektiv durchzuführen.
- die im eigenen Patientenkollektiv erhobenen Parameter und Ergebnisse auf Daten in der Literatur zu übertragen und kritisch einzuordnen.

III. Patienten und Methoden

III.1 Patientenkollektiv und untersuchte Parameter

Insgesamt werden im Zeitraum von Dezember 2003 bis Dezember 2006 61 partielle Pankreatikoduodenektomien an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg durchgeführt. In allen Fällen wird zur Reanastomosierung des verbleibenden Pankreas in das Darmlumen die Catell-Warren-Technik verwendet, die im Abschnitt III.2 näher erläutert wird.

In den kommenden Abschnitten gliedert sich die Analyse der durchgeführten Operationen wie folgt: Beobachtungszeitraum A (Dezember 2003 bis Dezember 2005) beschreibt eine prospektive, randomisierte, einfach verblindete Studie zum Einsatz von Somatostatin. Hierbei wurden 41 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Beobachtungszeitraum B (Januar bis Dezember 2006) bietet eine prospektive Analyse von 20 partiellen Pankreatikoduodenektomien, in denen die Erfahrungen hinsichtlich Operationsverfahren und perioperativem Management aus Beobachtungszeitraum A angewandt und einer zweiten Prüfung unterzogen worden sind.

Das Gesamtpatientenkollektiv umfasst somit 61 Patienten.

Erhoben werden die allgemeinen Patientendaten wie Initialen, Geburtsdatum, Geschlecht und ggf. das Todesdatum sowie die Todesursache.

Zum Parameter „Operation“ zählen: Tag der Operation, Indikation, Operationsverfahren und erweiterte operative Maßnahmen, Art des Anastomosenverfahrens und Komplikationen.

Die Auswertung des Resektats beinhaltet Art der Pathologie und bei maligner Genese ein TNM-Stadium plus Einteilung der G-, L-, V- und R-Kriterien (Erläuterung siehe III.5 Einteilung der duktaalen Pankreaskarzinome).

Die postoperativen Komplikationen werden unterschieden in: Komplikationen der Gastroenterostomie, der biliodigestiven Anastomose und der Pankreatikojejunostomie sowie weitere allgemeine Komplikationen. Die Komplikationen der Pankreatikojejunostomie wiederum werden unterschieden in Fisteln und Insuffizienzen.

III.1.1 Beobachtungszeitraum A (Dezember 2003 bis Dezember 2005)

Im Zeitraum Dezember 2003 bis Dezember 2005 können insgesamt 41 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Dabei finden sich 27 männliche (65,9%) und 14 weibliche Patienten (34,1%) mit einem durchschnittlichen Alter von 64,2 Jahren (Altersspanne 42 bis 82 Jahre).

III.1.1.1 Studienprotokoll

Die Patienten werden über konsiliarische internistische Vorstellung oder direkt im Rahmen einer chirurgischen Pankreassprechstunde rekrutiert.

Jeder Patient erhält mindestens ein bildgebendes Verfahren in Form einer Computertomographie oder einer Kernspintomographie incl. MR-Angiographie. Zusätzlich wird häufig eine ERCP (Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie) bzw. eine MRCP (Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie) angefertigt. Zur Klärung der lokalen Operabilität muss durch die präoperative Bildgebung eine Gefäßinvasion des Truncus coeliacus und auch der Arteria mesenterica superior ausgeschlossen werden.

Neben orientierenden Blutuntersuchungen zur Klärung der allgemeinen Operabilität wird vor allem die Funktion des hepatobiliären Systems überprüft. Hierbei gelten die Pankreasenzyme Amylase und Lipase als Parameter für das Vorliegen einer eventuellen akuten Pankreatitis bzw. einer chronischen Pankreasinsuffizienz. Bei jedem Patienten werden die Tumormarker CEA und CA 19-9 bestimmt.

Kann durch die präoperative Bildgebung eine Metastasierung des Tumors ausgeschlossen werden und besteht auch lokale Operabilität, so wird der Patient über einen möglichen Studieneinschluss in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt. Die Einteilung in die Dosierungsgruppen „2 x 1000µg Sandostatin®“, „3 x 200µg Sandostatin®“ oder „kein Sandostatin®“ erfolgt einfach verblindet durch das in Abschnitt III.1.1.3 beschriebene Randomisierungs-Feature. Die Patienten werden zu keinem Zeitpunkt der Studie über ihre Gruppenzugehörigkeit informiert.

III.1.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen werden all die Patienten, die eine Pankreasresektion mit Pankreatikojejunostomie in Catell-Warren-Technik (siehe Abschnitt III.2) inklusive

transjejunal-transkutan ausgeleiteter Pankreasgangdrainage erhalten.

Ausschlusskriterien sind eine bekannte Unverträglichkeit gegen das Medikament Sandostatin® sowie sekundär ein intraoperatives Abweichen vom erforderlichen standardisierten Regime (sog. „Intention-to-treat“-Fälle). Ebenso wird bei Ablehnung des Patienten gegen eine Teilnahme von einem Einschluss abgesehen.

III.1.1.3 Randomisierung

Über das Randomisierungs-Feature www.randomization.com wird ein Schema erstellt, das die Behandlungsgruppen: „kein Sandostatin®“, „3 x 200µg Sandostatin®“ s.c. und „2 x 1000µg Sandostatin®“ s.c. auf eine Liste von 1 bis 50 verteilt. Je nach Rekrutierungsreihenfolge der Patienten erhält jeder der Patienten die jeweils auf der Randomisierungsliste anstehende Konzentration von Sandostatin®.

Wird ein „Intention-to-treat“-Fall festgestellt, so wird die entsprechende Stelle des Randomisierungsplans trotzdem besetzt.

III.1.1.4 Primäre und Sekundäre Endpunkte

Primärer Endpunkt ist die Rate an Nahtinsuffizienzen bzw. an Fisteln der Pankreatikojejunostomie in den ersten 30 postoperativen Tagen. Zur Definition der Insuffizienz und der Fistel siehe Punkt III.3.

Die sekundären Endpunkte sind die Menge der Pankreassekretion in Ziel- und Gangdrainagen, die enzymatische Zusammensetzung des Sekrets (Amylase und Lipase) und weitere intra- und postoperative Komplikationen.

III.1.1.5 Chirurgische Technik und intraoperative Datenerhebung

Nach intraoperativer Klärung der Operabilität wird vom Anästhesisten die erste Dosis Sandostatin® s.c. verabreicht. Weiterhin erhält jeder der Patienten eine perioperative antibiotische Therapie bestehend aus 500mg Metronidazol und 2g Cefotaxim.

Nach En-bloc-Resektion des Whipple-Resektats geht dieses stets zur Schnellschnittuntersuchung in die Pathologie, um eine Tumorfreiheit der Pankreasschnittfläche und des Choledochusstumpfes zu gewährleisten. Wird hierbei eine Invasion festgestellt, erfolgt Nachresektion, bevor die Rekonstruktionsanastomosen vollzogen werden können.

Weiterhin wird das verbleibende Pankreasparenchym durch den Operateur bewertet. Neben der Beschreibung der subjektiv manuell erhobenen Qualität (weich – mittel – hart) wird der Durchmesser des verbleibenden Drüsenkörpers, der Durchmesser des Pankreasgangs und die Länge des gut sondierbaren Ganges dokumentiert.

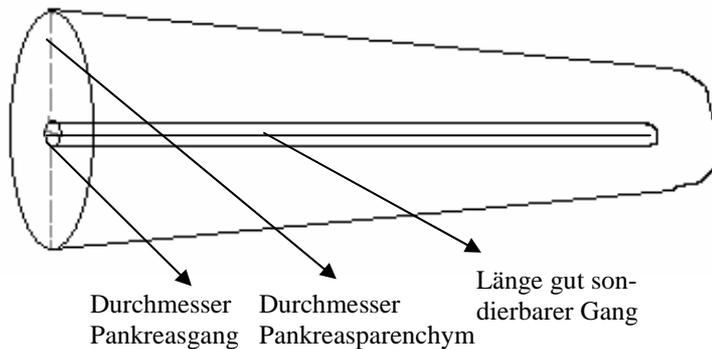


Abb.: schematische Darstellung der gemessenen Parameter

Die Anastomosierungsphase gliedert sich zunächst in die Pankreatikojejunostomie nach Catell-Warren incl. der Einlage einer transjejunal-transkutan nach rechts ausgeleiteten Pankreasgangdrainage, dann in eine biliodigestive Anastomose an der gleichen ausgeschalteten Jejunalschlinge und schließlich, je nach Resektionsverfahren, eine Gastroenterostomie bzw. eine Duodenojejunostomie bei pyloruserhaltender Resektion (technische Einzelheiten s.a. Kapitel III.2)

Zum Abschluss der Operation werden Zieldrainagen (Easy-Flow-Drainagen) an die Pankreatikojejunostomie eingebracht: eine Drainage wird unter die Anastomose positioniert und transkutan nach rechts ausgeleitet, die andere Easy-Flow-Drainage wird auf die Pankreatikojejunostomie gelegt und transkutan nach links ausgeleitet. Weiterhin erhält jeder der Patienten eine subkutane Sogdrainage zur Ableitung der postoperativen Wundsekretion.

III.1.1.6 Postoperative Datenerhebung

Die Patienten gehen unmittelbar postoperativ auf eine chirurgische Intensivstation und werden meist noch am gleichen Tag extubiert, sofern dies nicht schon unmittelbar postoperativ erfolgt ist. Je nach Randomisierungsschema erhalten sie bis zum einschließlich siebten postoperativen Tag das Medikament Sandostatin® s.c. in den entsprechenden Dosierungen bzw. in der Kontrollgruppe keine Injektionen.

Die Sekretionsmengen aus Easy-Flow-Drainagen und Gangdrainage werden gesondert bilanziert. Sowohl aus den Easy-Flow-Drainagen als auch aus der Pankreasgangdrainage wird täglich eine geringe Menge Sekret (ca. 3-5ml) abgezogen. Hieraus werden die Enzymkonzentrationen an Amylase und Lipase bestimmt. Mindestens alle zwei Tage werden Blutuntersuchungen incl. der Serumwerte Amylase und Lipase durchgeführt.

Nach Verlegung auf die Peripherstation wird der schrittweise Kostaufbau vollzogen. Die Bestimmung der Amylase- und Lipase-Werte aus den Drainagen wird bis mindestens zum siebten postoperativen Tag durchgeführt. Bei persistierenden oder gar zunehmenden Mengen an ablaufendem Sekret über die Zieldrainagen oder bei weißlich bis bräunlicher trüber Färbung des Sekrets werden auch über den siebten postoperativen Tag hinaus Kontrollen der Werte durchgeführt.

Bei Abnahme der Sekretion über die Zieldrainagen und unauffälliger Färbung des Sekrets (serös-blutig) werden diese sukzessive gekürzt und schließlich gezogen. Die Pankreasgangdrainage wird nach vollständig erfolgtem Kostaufbau gezogen.

Bei pathologischer Sicherung eines malignen Tumors werden die Patienten jeweils drei, sechs und zwölf Monate nach Operation zur Nachsorge in die chirurgische Pankreasprechstunde bestellt. Hierbei werden jeweils eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung und eine Blutentnahme (kleines Blutbild, Gerinnungsparameter, klinische Chemie, Tumormarker CEA und CA 19-9) durchgeführt. Drei und zwölf Monate nach Operation wird eine Computertomographie des Abdomens durchgeführt, um Lokalrezidive oder Fernmetastasierungen auszuschließen.

III.1.2 Beobachtungszeitraum B (Januar bis Dezember 2006)

Im Jahr 2006 werden insgesamt 20 partielle Pankreatikoduodenektomien durchgeführt. Das Kollektiv gliedert sich in neun männliche (45%) und elf weibliche Patienten (55%) mit einem durchschnittlichen Alter zum Operationszeitpunkt von 63,9 Jahren (Spanne von 39 bis 80 Jahre).

III.1.2.1 Rationale des Beobachtungszeitraums B

Die untersuchten Parameter entsprechen denen, die in Abschnitt III.1 für das Gesamtpatientenkollektiv angewandt, angeführt wurden.

Das Management anderer Parameter wie die Einlage von intraabdominellen Drainagen, die Gabe und Menge von Sandostatin® und weitere Faktoren wird an die Erfahrungen von Beobachtungszeitraum A angegliedert. Beobachtungszeitraum B stellt somit eine Kontrollphase der Ergebnisse von Beobachtungszeitraum A dar. Auch hier werden die Daten prospektiv erhoben, eine Einteilung in unterschiedliche Dosierungsgruppen des Medikaments Sandostatin® findet aber nicht statt. Vielmehr erhalten alle Patienten die mittlere Dosierung der Gruppe „3 x 200µg Sandostatin®“ s.c. .

III.2 Technik der Anastomosenherstellung

Die im Zuge der Resektion durchtrennte erste Jejunalschlinge wird mit einem Maxon®-Faden der Stärke 4.0 an der Staplernahreihe zusätzlich übernäht. Die Schlinge wird unter der Mesenterialachse hindurch gezogen und an der Leber vorbei zum Pankreas platziert. Auf der antimesenterialen Seite wird eine kleine Öffnung von ca. vier bis fünf Millimeter in den Dünndarm gebracht. Nun wird eine End-zu-Seit-Pankreatikojejunostomie durchgeführt. Hierfür werden zunächst auf der Rückseite des Pankreas Nähte mit Maxon® der Stärke 4.0 angelegt und diese dorsal der kleinen Öffnung am Dünndarm gestochen und mit Klemmchen versehen. Für die Rückwand werden zwischen vier und sechs Stichen benötigt. Im Folgenden werden mit PDS® 6.0 Duct-zu-Mucosa-Nähte (Nahtverbindung zwischen dem Ductus wirsungianus des Pankreas und der Mucosa des Dünndarms) vorgelegt. Ein entsprechend zurecht geschnittenes Silikon-Schläuchlein (Kaliber abhängig vom intraoperativ gemessenen Durchmesser des Ductus wirsungianus) wird in den Darm platziert, im rechten Oberbauch transkutan ausgeleitet und dessen Spitze nun so weit wie möglich in den Pankreasgang vorgeschoben. Nun werden zunächst die Maxon®-Fäden geknüpft, so dass eine Approximierung von Pankreas und Dünndarm resultiert. Im Anschluss werden die Rückwand-Duct-zu-Mucosa-Nähte geknüpft und die Pankreasgangdrainage anschließend über einen Monocryl® der Stärke 6.0 sowohl am Pankreasgang als auch an der Mukosa des Dünndarms fixiert. Im Folgenden werden an der Vorderwand der Duct-zu-Mucosa-Naht drei weitere PDS® 5.0-Stiche angelegt und geknüpft. Die Anastomose wird komplettiert, indem auf der Vorderwand vom Darm zum Pankreas weitere vier bis sechs Maxon®-Nähte der Stärke 4.0 angelegt und sofort geknüpft werden. Im Bereich der Ausleitungsstelle der Pankreasgangdrainage aus der Haut

wird der Dünndarm mit einer Maxon® 4.0-Naht an der Bauchdecke fixiert, die Drainage mit der Haut nochmals vernäht und ein Easy-Flow-Beutel aufgebracht. Die weiteren Nähte werden als Choledochojejunostomie End-zu-Seit mit fortlaufender 5.0-Maxon®-Naht und als End-zu-Seit Duodeno- bzw. Gastrojejunostomie mit fortlaufender 4.0-Maxon®-Naht angelegt.

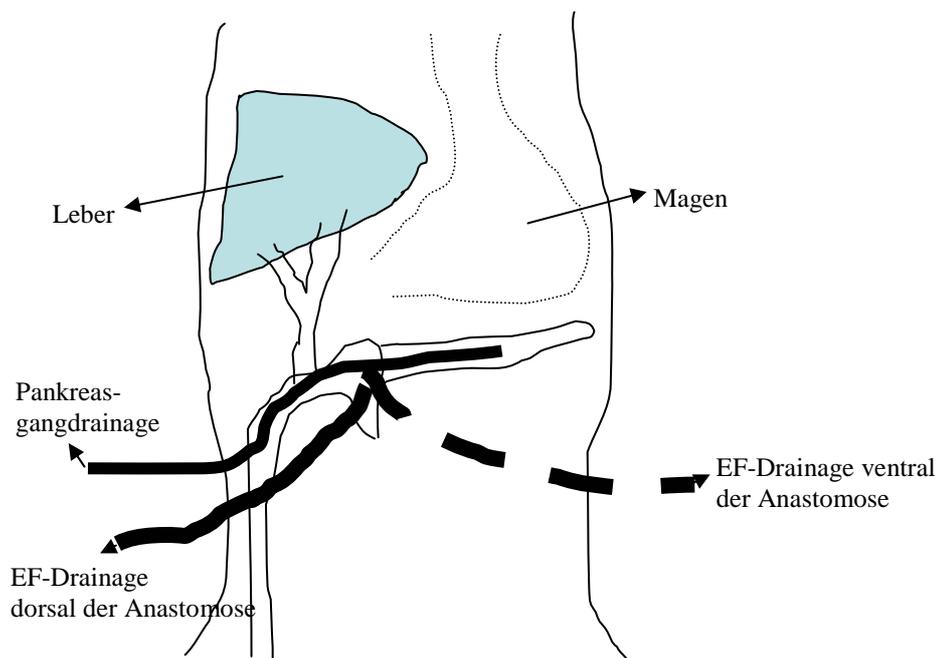


Abb.: Situs nach Beendigung der Anastomosen für Pankreatikojejunostomie und Choledochojejunostomie incl. der eingelegten Drainagen

III.2.1 Illustration der Catell-Warren-Technik

Abbildung aus:

Zeitschrift Journal Onkologie

online Ausgabe 05/2003

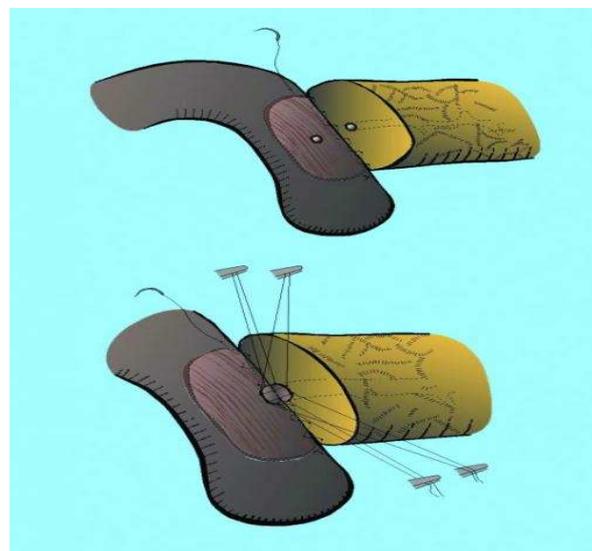
“Neuere Aspekte der chirurgischen Therapie des Pankreaskarzinoms“

M. Bahra, PD J.M. Langrehr;

Chirurgische Klinik und Poliklinik,

Charité, Campus Virchow-Klinikum,

Humboldt Universität zu Berlin



III.3 Definitionen von Fistel und Insuffizienz

Eine Fistel wird definiert als nach dem vierten postoperativen Tag über eine oder beide der intraoperativ gelegten Easy-Flow-Zieldrainagen auftretendes vermehrt weißlich-trübes Sekret, das typischerweise das zehnfache oder mehr der normalen Serumwerte an Amylase und/oder Lipase enthält. Eine genaue Definition einer Menge, ab derer man von einer Fistel spricht, existiert nicht. Vielmehr wird hierfür die Menge der Sekretion über die Drainage im Verlauf zur Beurteilung herbei gezogen.

Eine Insuffizienz definiert sich neben den eben genannten Kriterien über Zeichen der Sepsis, wie Fieber und Leukozytose und über klinische Zeichen des akuten Abdomens. Prinzipiell folgt der Diagnosestellung einer Insuffizienz eine operative Revision.

III.4 Produktbeschreibung Sandostatin® (Somatostatin-Analogon)

Sandostatin® (Octreotid-Acetat) ist ein synthetisches Oktapeptid, analog dem natürlich vorkommenden Somatostatin, mit ähnlichen pharmakologischen Effekten, aber mit längerer Wirkungsdauer. Es vermindert die pathologisch erhöhte Ausschüttung von Wachstumshormonen (growth hormone = GH), Serotonin und Peptiden, die innerhalb des gastroenteropankreatischen endokrinen Systems produziert werden.

Beim gesunden Patienten unterdrückt das Medikament:

- die Freisetzung von GH,
- den postprandialen Anstieg von Insulin, Glukagon und anderen Peptiden des gastroenteropankreatischen endokrinen Systems,
- die Freisetzung von TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormone).

Die Gabe von Sandostatin® ist indiziert und lizenziert:

- für die symptomatische Therapie von metastasierten Karzinoiden und vasoaktiven intestinalen peptid-sezernierenden Tumoren (VIPome),
- in der Therapie der Akromegalie,
- sowohl für die Notfalltherapie von Ösophagusvarizenblutungen bei zirrhotischen Patienten als auch in der Sekundärprophylaxe von Nachblutungen,
- für die Komplikationsprävention nach Hoch-Risiko Pankreaseingriffen.

Nach Pankreaseingriffen unterdrückt Sandostatin® die basale und stimulierte exokrine Pankreassekretion. Bei peri- und postoperativer Gabe bei Hoch-Risiko Operationen reduziert das Medikament die Inzidenz und Ausprägung von typischen postoperativen

Komplikationen, insbesondere der pankreatischen Fistel, des Abszesses mit nachfolgender Sepsis und der postoperativen akuten Pankreatitis.

Die vom Hersteller angegebenen Kontraindikationen beschränken sich auf Patienten mit nachgewiesener Hypersensitivität auf Octreotide oder irgendeine andere Komponente des Medikaments. Eine relative Kontraindikation besteht für Patienten mit IDDM. In diesen Fällen muss eine besonders sorgfältige Blutzuckerüberprüfung erfolgen.

Für die Anwendung in der Pankreaschirurgie wird eine Dosierung von drei mal 100µg Sandostatin® bis zum einschließlich siebten postoperativen Tag empfohlen. Dabei sollte die erste Gabe mindestens eine Stunde vor Operation erfolgen. (aus: offizielle Produktbeschreibung Sandostatin® der Firma Novartis) (53).

III.5 Einteilung der duktaalen Pankreaskarzinome

TNM-Klassifikation (2002):

T (Primärtumor)	T _x	Primärtumor kann nicht untersucht werden
	T ₀	Kein Primärtumor nachweisbar
	T _{is}	Carcinoma in situ
	T ₁	Größter Durchmesser des Primärtumors ≤ 2 cm; Tumor innerhalb des Pankreas
	T ₂	Größter Durchmesser des Primärtumors > 2 cm; Tumor innerhalb des Pankreas
	T ₃	Primärtumor wächst ein in peripankreatisches Gewebe
	T ₄	Primärtumor wächst ein in angrenzende große Gefäße (Aa. und Vv. coeliacae und mesentericae sup.)
N (Regionäre Lymphknoten)	N _x	Die regionären Lymphknoten können nicht untersucht werden
	N ₀	Keine nachweisbaren regionären Lymphknotenmetastasen
	N ₁	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M (Fernmetastasen)	M _x	Fernmetastasen können nicht untersucht werden
	M ₀	Keine nachweisbaren Fernmetastasen
	M ₁	Nachweisbare Fernmetastasen

G-, L-, V-, R-Einteilung:

G: histopathologische Einteilung des Differenzierungsgrades des malignen Tumors

→ G1: gut differenziert

→ G2: mäßig differenziert

→ G3: schlecht differenziert

L: Aussage zum Lymphgefäßeinbruch

→ L0: kein Lymphgefäßeinbruch

→ L1: Lymphgefäßeinbruch (sog. Lymphangiosis carcinomatosa)

V: Aussage zum Gefäßeinbruch

→ L0: kein Gefäßeinbruch

→ L1: Gefäßeinbruch

R: Aussage zum Vorliegen eines Residualtumors

→ R0: kein Residualtumor

→ R1: Mikroskopischer Residualtumor

→ R2: Makroskopischer Residualtumor

UICC-Stadien (2002) und Korrelation zum TNM-Stadium:

UICC-Stadium:		T	N	M
Stadium I	IA	T ₁	N ₀	M ₀
	IB	T ₂	N ₀	M ₀
Stadium II	IIA	T ₃	N ₀	M ₀
	IIB	T _{1,2,3}	N ₁	M ₀
Stadium III		T ₄	jedes N	M ₀
Stadium IV		jedes T	jedes N	M ₁

III.6 Statistik

Alle ermittelten Werte werden deskriptiv mit ihren Mittelwerten und Standardabweichung bzw. mit ihrer prozentualen Verteilung beschrieben und tabellarisch dargestellt. Die statistische Auswertung der präoperativen sowie der intraoperativ erhobenen Daten erfolgte durch Varianzanalysen über die drei Gruppen, wohingegen die postoperativen Daten mittels Varianzanalysen mit Messwiederholungen berechnet werden. Bei einer Unterschreitung des Signifikanzniveaus (p) von < 0.05 wird von statistisch bedeutsamen Unterschieden ausgegangen. Als Software wurde SPSS 13.0 verwendet. Die Analysen werden mittels Chi-Quadrat-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

IV. Ergebnisse

IV.1 Beobachtungszeitraum A: Prospektiv randomisierte Studie 12/2003 bis 12/2005

IV.1.1 Intention-to-treat-Fälle

Insgesamt können 41 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. In elf Fällen handelt es sich um „Intention-to-treat“-Fälle. Hierbei muss intraoperativ eine Abweichung vom erforderlichen Studienregime erfolgen. In drei Fällen wird aus technischen und/oder onkologischen Gesichtspunkten eine komplette Pankreatektomie vollzogen, sechs Mal kann erst intraoperativ eine Inoperabilität festgestellt werden. Hierbei wird zwei Mal eine biliodigestive Anastomose angelegt, in weiteren zwei Fällen eine Gastroenterostomie und ebenfalls zwei Mal beide Maßnahmen durchgeführt. Bei einem Patienten kann keine intraduktale Pankreasgangdrainage eingelegt werden, in einem Fall wird bei benigner Genese des Tumors, die im Schnellschnitt gesichert werden kann, lediglich eine Tumorenukleation vorgenommen.

IV.1.2 Vergleich der Gruppen

Der Einfachheit halber sollen die drei Gruppen im Folgenden wie folgt bezeichnet werden:

- Gruppe „kein Sandostatin®“ → Gruppe 1
- Gruppe „3 x 200µg Sandostatin®“ → Gruppe 2
- Gruppe „2 x 1000µg Sandostatin®“ → Gruppe 3

Abzüglich der elf Intention-to-treat-Fälle (siehe Abschnitt IV.1.1) verteilen sich die auswertbaren Fälle auf 22 männliche (73,3%) und acht weibliche Patienten (26,7%) mit einem Durchschnittsalter von 63,3 Jahren (Altersspanne von 43 bis 82 Jahren).

Durch Verteilung entsprechend der Random-Liste gilt: elf Patienten entfallen auf die Gruppe 1, neun Patienten auf die Gruppe 2 und zehn Patienten auf die Gruppe 3.

Das durchschnittliche Alter in Gruppe 1 beträgt 62,1 Jahre (45 – 78 / ± 10), das in Gruppe 2 66,9 Jahre (55 – 76 / ± 7,9) und das in Gruppe 3 61,8 Jahre (43 – 82 / ± 11,8).

Das Verhältnis der männlichen zu den weiblichen Patienten beträgt in Gruppe 1 10:1, in Gruppe 2 1:1,25 und in Gruppe 3 1:0,25.

Alle Gruppen zeigen eine ähnliche Verteilung hinsichtlich relevanter Vorerkrankungen der Studienpatienten (siehe Tabelle „Präoperative Patientencharakteristik und Variablen“).

Eine Auswertung der präoperativen Laborparameter bestehend aus: Creatinin im Serum, Gesamt-Bilirubin, Alkalische Phosphatase, Gamma-GT, GOT, GPT, Cholinesterase, Amylase im Serum, Lipase im Serum, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten sowie die Tumormarker CEA und CA 19-9 ergibt keinen signifikanten Unterschied innerhalb der drei Studienarme (siehe Anhang; Tabelle: Präoperative Laborparameter).

Tabelle: Präoperative Patientencharakteristik und Variablen

Variable	Gruppe 1 (n = 11)	Gruppe 2 (n = 9)	Gruppe 3 (n = 10)	p-Wert:
Alter	62,1 (45-78 / ±10)	66,9 (55-76 / ±7,9)	61,8 (43-82 / ±11,8)	0,480
Geschlecht				0,055
• männlich	10 (90,9%)	4 (44,4%)	8 (80%)	
• weiblich	1 (9,1%)	5 (55,6%)	2 (20%)	
Vorerkrankungen				
• Bluthochdruck	5 (45,5%)	3 (33,3%)	3 (30%)	0,859
• Diabetes	2 (18,2%)	4 (44,4%)	2 (20%)	0,721
• Zweitkarzinom	2 (18,2%)	1 (11,1%)	0	0,379
• COPD/Asthma	1 (9,1%)	1 (11,15)	1 (10%)	0,989
• Pankreatitis	1 (9,1%)	1 (11,1%)	2 (20%)	0,743
• Ikterus	8 (72,7%)	6 (66,7%)	8 (80%)	0,520
• Stent	7 (63,6%)	2 (22,2%)	7 (70%)	0,077

Für die Angaben zur Variable „Alter“ gilt:

Mittelwert (Altersspanne / ± Standardabweichung)

IV.1.3 Intraoperative Ergebnisse

Je nach intraoperativem Befund wird bei deutlicher makroskopischer Tumorfreiheit des Pylorus und unauffälligen peripylorischen Lymphknoten eine pylorus-erhaltende Whipple-Operation (ppWhipple) oder bei Befall der genannten Strukturen eine klassische Whipple-Operation durchgeführt (cWhipple). In Gruppe 1 ergeben sich drei klassische (28,3%) und acht pylorus-erhaltende Whipple-Operationen (72,7%). In Gruppe 2 werden sechs ppWhipple (66,7%) und drei cWhipple (33,3%) durchgeführt. Alle zehn Patienten der Gruppe 3 erhalten eine pylorus-erhaltende Whipple-Operation (100%). Hierbei ergibt sich nach Durchführung eines Chi-Quadrat-Tests kein signifikanter Unterschied unter den drei Gruppen ($p = 0,145$).

Aus onkologischen und/oder technischen Gründen werden folgende Erweiterungen des operativen Eingriffs vorgenommen: In zwei Fällen muss eine Pfortaderteilresektion vorgenommen werden, in einem Fall wird um eine Splenektomie erweitert. Ebenfalls erweitert wird je einmal um eine Dünndarmschlingenresektion, eine Gastrektomie bei histologisch gesichertem Magenkarzinom und um eine Portoenterostomie.

Das Operations-Resektat wird im Pathologischen Institut der Universität Würzburg aufgearbeitet. Hierbei wird unterschieden zwischen einem Adenokarzinom des Pankreas, einem ampullären Karzinom bzw. Papillenkarcinom, einer chronischen Pankreatitis, einer PANIN (Pankreatische Intraepitheliale Neoplasie) jeden Grades, einem Gallengangskarzinom und anderen Pathologien.

In Gruppe **1** finden sich sechs Adenokarzinome des Pankreas (54,5%), drei ampulläre Karzinome (27,3%), ein Gallengangskarzinom (9,1%) und eine Papillitis stenosans (9,1%). In Gruppe **2** ergibt sich sechs mal ein Adenokarzinom des Pankreas (66,7%), ein Mal ein ampulläres Karzinom (11,1%), eine chronische Pankreatitis (11,1%) sowie eine pankreatitische intraepitheliale Neoplasie (11,1%). Gruppe **3** bietet sechs Adenokarzinome des Pankreas (60%), drei ampulläre Karzinome (30%) und einen Fall einer chronischen Pankreatitis (10%). Mit $p = 0,637$ ergibt sich über Chi-Quadrat-Testung somit kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des pathologischen Ergebnisses unter den drei Gruppen.

Für die malignen Pathologien erfolgt zusätzlich eine Einteilung in UICC-Stadien. Die Charakteristika der TNM- sowie der UICC-Klassifikation des duktales Pankreaskarzinoms werden in Abschnitt III.5 näher erläutert.

In Gruppe **1** finden sich acht Stadium-II-Tumoren und zwei Stadium-III-Tumoren. Gruppe **2** bietet einen Stadium-I-Tumor und sechs Tumoren im Stadium II. In Gruppe **3** lassen sich ein Stadium-I- und acht Stadium-II-Tumoren erheben. Eine Chi-Quadrat-Testung zeigt mit $p = 0,337$ keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Studien-Gruppen.

Zur Erhebung der relevanten Operationsdauer wird die sog. Schnitt-Naht-Zeit in Minuten ermittelt. In Gruppe **1** dauert die Operation im Mittel 370,45 Minuten (\pm Standardabweichung 57,85), in Gruppe **2** durchschnittlich 350,67 Minuten (\pm 63,60) und in Gruppe **3** 369,1 (\pm Standardabweichung von 49,51). Mit einem p-Wert von 0,706

liegt auch hier kein signifikanter Unterschied der Operationsdauer zwischen den drei Studiengruppen vor.

Ein Maß für den intraoperativen Blut- und Flüssigkeitsverlust stellt die Anzahl der gegebenen EKs (= Erythrozytenkonzentrate), FFPs (= Fresh-Frozen-Plasma), Kristalloidlösungen sowie NaCl- (Natrium-Chlorid) Lösungen dar.

In Gruppe **1** werden durchschnittlich zwei EKs ($\pm 1,79$), 4,17 FFPs ($\pm 4,67$), fünf Kristalloidlösungen ($\pm 0,63$) sowie 12,83 NaCl-Lösungen ($\pm 3,25$) gegeben. Patienten der Gruppe **2** erhalten im Schnitt zwei EKs ($\pm 3,42$), 3,25 FFPs ($\pm 9,19$), 4,88 kristalloide ($\pm 2,03$) sowie 12,13 NaCl-Lösungen ($\pm 3,09$). In Gruppe **3** werden 2,17 EKs ($\pm 1,33$), 2 FFPs ($\pm 4,90$), sechs Kristalloidlösungen ($\pm 2,68$) und 11,17 NaCl-Lösungen ($\pm 1,94$) verabreicht. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich des so geschätzten Blutverlusts kein signifikanter Unterschied.

Tabelle: Intraoperative Parameter

Variable	Gruppe 1 (n = 11)	Gruppe 2 (n = 9)	Gruppe 3 (n = 10)	p-Wert
OP-Verfahren [n]				}
• ppWhipple	8 (72,7)	6 (66,7)	10 (100)	
• cWhipple	3 (28,3)	3 (33,3)		
EKs [n]	2 ($\pm 1,79$)	2 ($\pm 3,42$)	2,17 ($\pm 1,33$)	0,980
FFPs [n]	4,17 ($\pm 4,67$)	3,25 ($\pm 9,19$)	2 ($\pm 4,90$)	0,856
HAES [n]	5 ($\pm 0,63$)	4,88 ($\pm 2,03$)	6 ($\pm 2,68$)	0,550
Stero [n]	12,83 ($\pm 3,25$)	12,13 ($\pm 3,09$)	11,17 ($\pm 1,94$)	0,606
Pathologie [n]				}
•Adenokarzinom des Pankreas	6 (54,5)	6 (66,7)	6 (60)	
• ampulläres Karzinom	3 (27,3)	1 (11,1)	3 (30)	
• chronische Pankreatitis	0	1 (11,1)	1 (10)	
• PANIN	0	1 (11,1)	0	
•Gallengangskarzinom	1 (9,1)	0	0	
• andere	1 (9,1)	0	0	

Variable	Gruppe 1 (n = 11)	Gruppe 2 (n = 9)	Gruppe 3 (n = 10)	p-Wert
Schnitt-Naht-Zeit [min]	370,45 (\pm 57,85)	350,67 (\pm 63,60)	369,10 (\pm 49,51)	0,706
UICC-Stadium [n]:				0,337
• Stadium I	0	1 (14,3)	1 (11,1)	
• Stadium II	8 (80)	6 (85,7)	8 (88,9)	
• Stadium III	2 (20)	0	0	
• Stadium IV	0	0	0	

Zahlen in Klammer: (x) = Prozentwert
(\pm y) = Standardabweichung

IV.1.4 Intraoperative Bewertung des Pankreas

Durch den Operateur findet intraoperativ eine subjektiv-manuelle Einteilung des Pankreasparenchyms in eine weiche, eine mittlere oder in eine harte Konsistenz statt, die im Studienprotokoll so vermerkt wird. Entscheidend für die Erhebung dieses Parameters war dessen eventuelle Auswirkung auf das Auftreten einer Pankreasfistel bzw. einer Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie.

In Gruppe 1 findet sich drei mal eine harte Konsistenz des Parenchyms (3/9, 33,3%), vier mal eine mittlere (4/9, 44,4%) und zwei mal eine weiche Konsistenz (2/9, 22,2%). Die durchschnittliche Schnittfläche des verbleibenden Parenchyms beträgt $6,5 \text{ cm}^2$ (\pm 2,95), der des Ganges 2,72 mm (\pm 1,35). Die Länge des gut sondierbaren Pankreasgangs liegt im Mittel bei 4,44 cm (\pm 2,49).

Gruppe 2 enthält drei harte Pankreata (3/8, 37,5%) sowie fünf weiche Organe (5/8, 63,5%). Die durchschnittliche Schnittfläche des verbleibenden Parenchyms liegt bei $4,69 \text{ cm}^2$ (\pm 2,71), der des Pankreasgangs bei 2,44 mm (\pm 1,02). Mit einer Knopfsonde lässt sich der Gang durchschnittlich über 3,41 cm sondieren (\pm 1,92).

In Gruppe 3 finden sich fünf harte (5/9, 55,6%) und vier weiche Organe (4/9, 45,4%). Die Schnittfläche des verbleibenden Pankreasparenchyms ist im Durchschnitt $9,72 \text{ cm}^2$ groß (\pm 8,90). Der Durchmesser des Pankreasgangs beträgt 2,88 mm (\pm 1,56), die Länge des gut sondierbaren Ganges liegt bei 3,58 cm (\pm 2,12).

Nach Durchführung eines Chi-Quadrat-Tests ergeben sich folgende p-Werte: für die Konsistenz des Parenchyms gilt $p = 0,081$, für die Schnittfläche des verbleibenden Pankreasparenchyms $p = 0,204$, für den Durchmesser des Pankreasgangs $p = 0,717$ und

für die Länge des gut sondierbaren Gangs $p = 0,584$. Somit besteht kein signifikanter Unterschied für die Vermessung des Pankreas.

Tabelle: Organbewertung

Variable	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert
• Schnittfläche des Restparenchyms [cm ²]	n = 9 6,5 (± 2,95)	n = 8 4,69 (± 2,71)	n = 9 9,72 (± 8,90)	0,204
• Durchmesser des Ganges [mm]	2,72 (± 1,35)	2,44 (± 1,02)	2,88 (± 1,56)	0,717
• Länge des gut sondierbaren Ganges [cm]	4,44 (± 2,49)	3,41 (± 1,92)	3,58 (± 2,12)	0,584
• Konsistenz des Parenchyms				} 0,081
hart	3 (33,3)	3 (37,5)	5 (55,6)	
mittel	4 (44,4)	0	0	
weich	2 (22,2)	5 (63,5)	4 (45,4)	

Zahlen in Klammer: (x) = Prozentwert
(± y) = Standardabweichung

IV.1.5 Sekretionsmengen

Die Drainagen werden wie im Abschnitt „III. Patienten und Methoden“ platziert. Alle Drainagen werden getrennt voneinander bilanziert und die Sekretionsmengen vom ersten bis einschließlich zehnten postoperativen Tag ausgewertet.

IV.1.5.1 Rechte Easy-Flow-Drainage

In allen Gruppen zeigt sich die Sekretion über die rechte Easy-Flow-Drainage im Verlauf der postoperativen Tage stetig abnehmend. An keinem postoperativen Tag besteht ein signifikanter Unterschied der Sekretionsmengen innerhalb der drei Studiengruppen innerhalb der zehn Messwiederholungen (siehe auch p-Wert: zu keinem Zeitpunkt < 0.05).

Eine graphische Auftragung der Messpunkte zu den 10 Messwiederholungen findet sich im Anhang (Diagramm: Sekretionsmenge über die rechte Easy-Flow-Drainage im Verlauf).

Tabelle: Sekretionsmengen der rechten Easy-Flow-Drainage → Mittelwerte und Minima/Maxima

Tag n nach OP	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert
1	456,43 (80-1280)	550 (25-1400)	407,86 (25-1400)	0,899
2	233,57 (130-400)	517,5 (100-1500)	445 (200-1500)	0,238
3	175 (15-400)	456,56 (50-1750)	398,89 (0-900)	0,408
4	235 (25-650)	198,13 (60-580)	265,56 (10-600)	0,804
5	240 (25-570)	231,1 (40-470)	287,78 (70-700)	0,630
6	184,17 (20-450)	168,13 (10-390)	265 (10-500)	0,217
7	170 (30-320)	92,14 (25-200)	140,56 (5-300)	0,574
8	95 (60-145)	95,83 (20-250)	114,38 (5-350)	0,780
9	85 (60-155)	110 (25-300)	57,43 (0-200)	0,632
10	57,5 (25-90)	99,17 (30-300)	46,67 (0-150)	0,455

(es gilt: Mittelwert (Minimum - Maximum) jeweils in ml)

IV.1.5.2 Linke Easy-Flow-Drainage

In allen Gruppen zeigt sich im zeitlichen Verlauf eine sinkende Tendenz an Sekretionsmengen über die Zeit. Einzig in Gruppe 1 zeigt sich ein leichter Anstieg der Mengen am achten und neunten postoperativen Tag. Dieser Unterschied zeigt aber keine Signifikanz im Vergleich der Gruppen sowie im Verlauf der zehn Messpunkte (p-Wert 0,231 für den achten postoperativen Tag, 0,475 für den neunten postoperativen Tag). Grundsätzlich sind die Sekretionsmengen im Vergleich zu den Mengen, die in der rechten EF-Drainage nachweisbar sind, geringer. Dies liegt an der Positionierung der Drainagen: die rechte EF-Drainage wird, wie in „III. Patienten und Methoden“ erwähnt, unter die Pankreatikojejunostomie gebracht, fängt also die der Schwerkraft folgenden Flüssigkeit auf. An keinem Tag liegt ein p-Wert $< 0,05$ vor, der von einem signifikanten Unterschied innerhalb der drei Gruppen sprechen ließe.

Auch hier ist zur optischen Erläuterung eine graphische Auftragung der Ergebnisse im Anhang verzeichnet (Diagramm: Sekretionsmenge über die linke Easy-Flow-Drainage im Verlauf).

Tabelle: Sekretionsmengen der linken Easy-Flow-Drainage → Mittelwerte und Minima/Maxima

Tag n nach OP	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert
1	191,43 (90-750)	715 (50-1500)	400,83 (20-1650)	0,333
2	481,43 (50-800)	970 (50-2300)	403,33 (150-750)	0,168
3	262,5 (0-650)	477,86 (10-1800)	633,33 (230-1100)	0,330
4	816,43 (0-440)	367,14 (20-1000)	493,57 (30-960)	0,311
5	130 (0-355)	285,43 (18-650)	572,86 (50-1250)	0,092
6	51 (0-100)	275,71 (20-630)	512,86 (50-1400)	0,104
7	70 (0-200)	65,83 (30-100)	478,57 (10-1400)	0,229
8	173,33 (230-290)	48,6 (3-100)	340,71 (25-1000)	0,231
9	141,67 (200-225)	80 (20-200)	212 (30-650)	0,475
10	13,67 (110-110)	81,67 (80-250)	190 (100-600)	0,454

(es gilt: Mittelwert (Minimum – Maximum) jeweils in ml)

IV.1.5.3 Gangdrainage

An keinem postoperativen Tag findet sich ein signifikanter Unterschied in den Sekretionsmengen der Gangdrainage unter den drei Studiengruppen (Anhang; Diagramm: Sekretionsmenge über die Pankreasgangdrainage im Verlauf).

Tabelle: Sekretionsmengen der Gangdrainage → Mittelwerte und Minima/Maxima

Tag n nach OP	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert
1	38,57 (10-150)	3,93 (8-20)	30,83 (0-100)	0,410
2	35,71 (0-100)	29,29 (15-80)	41,5 (0-120)	0,914
3	75 (40-200)	326,56 (8-2200)	70 (0-200)	0,541
4	159,29 (55-340)	77,29 (1-220)	63,57 (5-200)	0,213
5	158,33 (40-340)	64,13 (0-170)	110,63 (0-600)	0,521
6	151,83 (0-410)	98,13 (0-290)	93,75 (0-400)	0,950
7	113,33 (0-300)	55,71 (0-240)	83,13 (0-220)	0,724
8	39,25 (1-80)	120,83 (5-420)	38,57 (0-150)	0,309
9	23 (1-90)	75,71 (20-180)	44,29 (20-200)	0,206
10	13,67 (0-40)	3,33 (10-10)	45,83 (25-100)	0,144

(es gilt: Mittelwert (Minimum – Maximum) jeweils in ml)

IV.1.6 Enzymkonzentrationen

Aus den intraoperativ gelegten Drainagen werden jeden Tag Proben entnommen und auf die Konzentration an Amylase und Lipase untersucht. Hierbei geben besonders hohe Werte in den Easy-Flow-Zieldrainagen Hinweise auf das Vorliegen einer Fistel oder auch Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie, mindestens muss hierbei aber das Zehnfache des Serumwerts vorliegen (siehe III. Patienten und Methoden). In der Gangdrainage liegen physiologisch hohe Enzymkonzentrationen vor, da sich hierüber idealerweise pures Pankreassekret entleert. Die Höhe der Enzymkonzentration wird über die ersten sieben postoperativen Tage erhoben. Bei Farbauffälligkeiten des Sekrets über die Easy-Flow-Zieldrainagen (weißlich bis bräunlich, trübe) oder einer zunehmenden Sekretion bei zuvor bereits abnehmender Sekretion werden die Enzymbestimmungen auch über den siebten postoperativen Tag hinaus vorgenommen.

IV.1.6.1 Enzymkonzentrationen der rechten Easy-Flow-Drainage

IV.1.6.1.1 Amylase

Im Vergleich der Amylasekonzentration besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen, zu keinem Messzeitpunkt liegt ein p-Wert $< 0,05$ vor.

Tabelle: Amylasekonzentration der rechten Easy-Flow-Drainage: Mittelwerte und Minima/Maxima

Tag n nach OP	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert
1	628 (23-1940)	2518 (30-13692)	346,38 (19-1176)	0,304
2	297,89 (27-652)	501,67 (32-1651)	1402,63 (19-10000)	0,535
3	266 (24-1225)	83,86 (17-154)	103,33 (12-442)	0,325
4	131,33 (15-738)	52,75 (21-74)	53,14 (9-267)	0,600
5	414,7 (6-1900)	70,57 (6-199)	5812,88 (6-46414)	0,393
6	559,78 (18-3323)	206,5 (5-770)	5499,71 (4-38016)	0,468
7	3617,83 (7-21215)	295,6 (9-1378)	20328,86 (5-180000)	0,434

(es gilt: Mittelwert (Minimum – Maximum) jeweils in U/l)

IV.1.6.1.2 Lipase

Für die Konzentration an Lipase in der rechten Easy-Flow-Drainage ergibt sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der drei Studiengruppen.

Tabelle: Lipasekonzentration der rechten Easy-Flow-Drainage: Mittelwerte und Standardabweichungen

Tag n nach OP	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert
1	2377,4 (6-5530)	8015,17 (10-42640)	1230,13 (6-5246)	0,315
2	1233,89 (3-2409)	981,5 (5-2564)	1054,25 (3-6000)	0,938
3	1297,56 (5-4150)	169,43 (4-474)	345,33 (4-1906)	0,166
4	717,22 (3-5278)	301 (4-1119)	78,86 (4-461)	0,576
5	1484,7 (3-6000)	478,43 (4-1510)	36113,26 (4-288786)	0,328
6	2219,44 (6-10460)	1523,67 (4-4550)	20440 (7-142248)	0,413
7	14172,7 (1-82750)	1443 (4-5670)	43,33 (4-74)	0,472

(es gilt: Mittelwert (Minimum – Maximum) jeweils in U/l)

IV.1.6.2 Enzymkonzentrationen der linken Easy-Flow-Drainage

IV.1.6.2.1 Amylase

Für die Konzentration an Amylase in der linken Easy-Flow-Drainage findet sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der drei Studiengruppen.

Tabelle: Amylasekonzentration der linken Easy-Flow-Drainage: Mittelwerte und Minima/Maxima

Tag n nach OP	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert
1	2549,8 (12-21200)	591,25 (26-2162)	220,29 (22-542)	0,568
2	2605,89 (22-20720)	650,6 (26-2696)	357,29 (22-1251)	0,580
3	1232,4 (23-11542)	195,67 (17-613)	128 (14-341)	0,642
4	130,13 (12-858)	32,5 (11-68)	64,83 (8-166)	0,707
5	614,6 (6-5184)	47,67 (6-178)	56,17 (8-185)	0,512
6	23,14 (6-92)	1402,8 (4-6950)	189 (8-703)	0,358
7	57,67 (6-177)	124,67 (10-327)	606 (1-6000)	0,445

(es gilt: Mittelwert (Minimum – Maximum) jeweils in U/l)

IV.1.6.2.2 Lipase

Innerhalb der drei Studiengruppen findet sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Konzentration am Enzym Lipase in der linken Easy-flow-Drainage.

Tabelle: Lipasekonzentration der linken Easy-Flow-Drainage: Mittelwerte und Minima/Maxima

Tag n nach OP	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	P-Wert
1	9383,5 (4-68840)	1781,25 (28-6260)	755,86 (6-2013)	0,478
2	9681,33 (3-79650)	1334,6 (15-4950)	1182,43 (4-5168)	0,563
3	4694,78 (6-40240)	585,33 (3-1743)	600 (4-2679)	0,658
4	909,25 (4-7025)	23,6 (3-91)	448,2 (4-2077)	0,732
5	2714,3 (6-18960)	282,17 (5-1564)	267,33 (4-1165)	0,415
6	50,43 (4-154)	820,2 (5-4000)	892,2 (6-2526)	0,384
7	147,33 (6-465)	1425 (4-2707)	15 (4-26)	0,325

(es gilt: Mittelwert (Minimum – Maximum) jeweils in U/l)

IV.1.6.3 Enzymkonzentrationen der Gangdrainage

IV.1.6.3.1 Amylase

An keinem postoperativen Tag besteht ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Konzentration an Amylase in der Gangdrainage zwischen den drei Studiengruppen.

Tabelle: Amylasekonzentration der Gangdrainage: Mittelwerte und Minima/Maxima

Tag n nach OP	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert
1	115764,13 (258-324270)	773577,5 (6508-3291800)	204124,67 (69-938740)	0,242
2	189835 (75-1076640)	223044,33 (4876-775200)	83883,38 (109-346900)	0,531
3	60557,2 (17-192635)	67652,14 (4315-251200)	181255,33 (114-900000)	0,439
4	44201,6 (11-148800)	110520,8 (4979-248700)	156110 (10000-473300)	0,490
5	57710,13 (1047-172320)	27964,83 (3400-85040)	20094,67 (72-68260)	0,370

Tag n nach OP	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert
6	40727,71 (1000-155000)	22640,2 (3031-59460)	24240,17 (403-89110)	0,786
7	107725 (10000-205450)	10574,8 (2820-27440)	38933,33 (10000-96800)	0,216

(es gilt: Mittelwert (Minimum – Maximum) jeweils in U/l)

IV.1.6.3.2 Lipase

Hinsichtlich der Konzentration an Lipase in der Gangdrainage besteht an keinem postoperativen Tag ein signifikanter Unterschied innerhalb der drei Studiengruppen.

Tabelle: Lipasekonzentration der Gangdrainage: Mittelwerte und Minima/Maxima

Tag n nach OP	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert
1	317510,38 (3362-807400)	1274040 (6000-7000000)	589425,5 (53-2749200)	0,587
2	1775422,75 (292-12486000)	111398,33 (10000-300000)	69716,88 (32-212200)	0,402
3	148372,8 (13-818900)	180793,29 (10000-563000)	199113,5 (160-666000)	0,919
4	193517 (13-669000)	208754,6 (4193-742695)	124377 (30000-236100)	0,977
5	254330,22 (385-898150)	40408,33 (6000-120000)	63506,17 (135-283500)	0,218
6	206936 (1082-915500)	66544,2 (1000-283000)	124353,2 (981-210000)	0,594
7	72875 (12000-1337500)	50013,5 (54-180000)	23333,33 (3000-30000)	0,206

(es gilt: Mittelwert (Minimum – Maximum) jeweils in U/l)

IV.1.7 Komplikationen der angelegten Anastomosen

IV.1.7.1 Gastroenterostomie

In Gruppe 1 tritt in zwei von zehn Fällen eine Komplikation an der angelegten Gastroenterostomie auf. Hierbei handelt es sich in einem Fall um eine Leckage der Anastomose mit konsekutiver Neuanlage derselben. Im zweiten Fall tritt nach

pyloruserhaltender Whipple-Operation eine postpylorische Schwellung mit resultierendem verzögertem Kostaufbau auf.

Gruppe 2 bietet in zwei von acht Fällen eine Komplikation der Gastroenterostomie. Bei einem Patienten müssen bei relativer Stenose der Anastomose mehrfache Bougierungen vorgenommen werden. In einem weiteren Fall muss die Gastroenterostomie bei Insuffizienz derselben neu angelegt werden.

In Gruppe 3 findet sich in einem von neun Fällen eine Komplikation mit der Gastroenterostomie. Hierbei resultiert ebenfalls aus einer postpylorischen Schwellung ein verzögerter Kostaufbau.

Eine Chi-Quadrat-Testung zeigt mit $p = 0,754$ keinen Unterschied zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der Komplikationsrate an der Gastroenterostomie.

IV.1.7.2 Biliodigestive Anastomose

In zwei Fällen muss die biliodigestive Anastomose aufgrund einer Insuffizienz neu angelegt werden. Hierbei fällt eine Insuffizienz in die Gruppe 2 und eine in die Gruppe 3. Mit $p = 0,571$ liegt kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Komplikationsrate der biliodigestiven Anastomose unter den drei Studiengruppen vor.

IV.1.7.3 Pankreatikojejunostomie

Wie im Abschnitt „III.3 Definitionen von Fistel und Insuffizienz“ beschrieben wird bei den Komplikationen der Pankreatikojejunostomie zwischen einer Fistel und einer Insuffizienz der Anastomose unterschieden.

IV.1.7.3.1 Fistel

Die Fistelrate im Gesamtkollektiv liegt bei 44%.

In Gruppe 1 können nur sieben statt elf verzeichneter Fälle auf eine Fistel hin untersucht werden. In drei Fällen liegt eine Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie vor, die per definitionem eine Fistel ausschließt. In einem Fall muss vor Abschluss des siebten postoperativen Tag eine Revision einer der anderen intraoperativ angelegten Anastomosen durchgeführt werden, so dass bei frühzeitigem Ziehen der Zieldrainagen

eine weitere Auswertung hinsichtlich einer Fistel nicht mehr möglich ist. Von den sieben auswertbaren Fällen liegt in vier Fällen eine Fistel vor.

Gruppe 2 bietet ebenfalls vier Fisteln bei einem nicht auswertbaren Fall aus letzteren oben genanntem Grund.

In Gruppe 3 finden sich drei Fisteln bei insgesamt zehn auswertbaren Fällen.

Eine Chi-Quadrat-Testung zeigt mit $p = 0,496$ keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Fistelrate unter den drei Studiengruppen.

IV.1.7.3.2 Insuffizienz

Alle gefunden Insuffizienzen ($n = 3$) finden sich in der Gruppe 1. Eine Chi-Quadrat-Testung ergibt einen p-Wert von 0,05.

Somit besteht für das Auftreten einer Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie ein signifikant häufigeres Auftreten in der Gruppe 1.

IV.1.7.3.3 Korrelation von Fistel und Insuffizienz mit anderen Parametern

IV.1.7.3.3.1 Korrelation der Fistelrate mit der Konsistenz des Parenchyms

Bei signifikant nicht unterschiedlichen Fistelraten der drei Studiengruppen kann eine Korrelation der Gesamtfistelrate bezogen auf die Konsistenz des Parenchyms vorgenommen werden.

Initialen der Patienten mit einer Fistel:	Konsistenz des Parenchyms:
Gruppe 1: • H.S. • L.G. • G.G. • M.K.	<ul style="list-style-type: none"> • hart • (nicht erhoben) • mittel • mittel
Gruppe 2: • R.R. • M.K. • I.H. • M.W.	<ul style="list-style-type: none"> • weich • weich • weich • weich
Gruppe 3: • T.P. • AM.A.-G. • K.F.	<ul style="list-style-type: none"> • hart • hart • hart

Eine Kreuztabelle mit Chi-Quadrat-Testung ergab jedoch mit $p = 0,113$ keine signifikanten Unterschied für den Zusammenhang der Fistelrat mit der Konsistenz des Parenchyms.

IV.1.7.3.3.2 Korrelation der Insuffizienzrate mit der Konsistenz des Parenchyms

Initialen der Patienten mit einer Insuffizienz:	Konsistenz des Parenchyms:
Gruppe 3: • A.K. • H.B. • A.F.	• weich • mittel • weich

Die Insuffizienzen finden sich nur in der Gruppe 3. In zwei von drei Fällen ist die Konsistenz des Parenchyms hierbei weich, in einem dritten Fall findet sich eine mittlere Konsistenz.

Mit $p = 0,284$ findet sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

IV.1.8 Statistik von Gesamtmorbidität und –mortalität

IV.1.8.1 Gesamtmorbidität

Die mittlere Länge des Krankenhausaufenthalts beträgt in Gruppe 1 29,1 Tage ($\pm 12,98$; 21-61), die in Gruppe 2 27,8 Tage ($\pm 10,8$; 18-51), die in Gruppe 3 durchschnittlich 25,6 Tage ($\pm 18,0$; 14-72).

Zwischen den Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,871$)

Eine Re-Operation ist in Gruppe 1 in vier von elf Fällen (36,4%) notwendig. Dreimal muss die Pankreatikojejunostomie bei Insuffizienz der Anastomose neu angelegt werden, in einem Fall muss eine Dünndarmleckage versorgt werden. In Gruppe 2 erfolgt eine operative Revision (1/9; 11,1%) bei Dünndarmleckage an der Ausstichstelle der extrakutan ausgeleiteten Pankreasgangdrainage.

Gruppe 3 bietet ebenfalls eine operative Revision (1 von 10; 10%) bei Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose. Insgesamt besteht mit $p = 0,233$ kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Re-Operationsrate zwischen den drei Studienarmen.

Die Gesamtmorbidität gliedert sich in alle relevanten postoperativen Komplikationen ausgeschlossen Fistel und Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie, die gesondert erfasst werden. Zu den Komplikationen zählen Insuffizienzen der weiteren angelegten Anastomosen (Gastroenterostomie, biliodigestive Anastomose, Dünndarmanastomosen), postoperative respiratorische Insuffizienz oder Pneumonie, kardiale Komplikationen, Problematik hinsichtlich der ableitenden Harnwege sowie schwerwiegende Wundheilungsstörungen.

Die Gesamtrate der Morbidität liegt bei 60%, verteilt auf 63,6% in Gruppe 1, 55,6% in Gruppe 2 und 60% in Gruppe 3. Zwischen den Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,935$).

IV.1.8.2 Gesamtmortalität

Zur Gesamtmortalität zählen all die Todesfälle, die innerhalb der ersten dreißig postoperativen Tage eintreten, zumeist also noch bei hospitalisierten Patienten.

Die Gesamtrate an Todesfällen liegt bei 10% (3/30 Patienten). Diese gliedern sich in einen Exitus infolge postoperativer Lungenembolie, einen aufgrund einer Infarktsymptomatik sowie einen Todesfall bei septischem Multiorganversagen. Alle drei Patienten zeigen im Vergleich zur Gesamtpopulation ein deutlich erhöhtes präoperatives Risikoprofil in Form von COPD, Zustand nach Herzinfarkt oder anderen kardialen Begleiterkrankungen.

Bezogen auf die drei Studienarme liegen zwei Todesfälle in Gruppe 1 und einer in Gruppe 2.

Zwischen den Gruppen findet sich mit $p = 0,379$ kein signifikanter Unterschied.

IV.2 Beobachtungszeitraum B: 01 – 12 / 2006

IV.2.1 Präoperative Patientendaten

Analog zu den erhobenen Daten aus Beobachtungszeitraum A werden für den Zeitraum B zunächst prospektiv alle zum Patienten relevanten Daten erfasst und statistisch ausgewertet. Insgesamt werden 20 Patienten erfasst, von denen neun männlich (45%) und elf weiblich sind (55%). Das durchschnittliche Alter liegt bei 63,9 Jahren bei einer Altersspanne von 39 bis 80 Jahren.

Als relevante Vorerkrankungen werden folgende Parameter erfasst: Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Choledocho-/zistolithiasis, kardiale Vorerkrankungen, Vorerkrankungen des Bewegungsapparats sowie eine vorbestehende oder bereits abgelaufenen Pankreatitis.

Hinsichtlich der präoperativen Symptomatik, die letztlich zur Diagnostik und Therapie führte, wird unterschieden zwischen: schmerzlosem Ikterus, unspezifischem Oberbauchschmerz, dem Vorliegen einer B-Symptomatik (subfebrile Temperaturen, ungewollter Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Leistungsknick), Auftreten pathologischer Laborparameter oder einer zufälligen Entdeckung des Tumors. Hier sind Mehrfachnennungen möglich.

Die Daten hierzu finden sich im Anhang in Tabelle: Präoperative Patientendaten.

IV.2.2 Intraoperative Parameter

Insgesamt werden drei klassische Whipple-Operationen und 17 pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomien durchgeführt.

In zwei Fällen muss aus onkologischen Gründen eine Pfortaderteilresektion vorgenommen werden, ein mal wird aus technischen Gründen um eine Splenektomie erweitert und ein mal wird zeitgleich ein Meckeldivertikel reseziert.

Die durchschnittliche Schnitt-Naht-Zeit liegt bei 355,84 Minuten (248 – 576 Minuten).

Nach histologischer Aufarbeitung der Präparate finden sich folgende Entitäten: zwölf Adenokarzinome des Pankreas, zwei Fälle einer chronischen Pankreatitis, ein Karzinom der Ampulla Vateri, ein Karzinom des distalen Gallengangs sowie vier andere (Fadengranulom, Magenkarzinom, Metastase eines Nierenzellkarzinoms, Adenomyom).

Tabelle: Intraoperative Ergebnisse

Variable	Daten
OP-Verfahren [n] • cWhipple • ppWhipple	3 (15%) 17 (85%)
Schnitt-Naht-Zeit [min]	355,84 (248 – 576)
Pathologie [n] • Adenokarzinom des Pankreas • chronische Pankreatitis • Karzinom der Ampulla Vateri • distales Gallengangskarzinom • andere	12 / 20 (60%) 2 / 20 (10%) 1 / 20 (5%) 1 / 20 (5%) 4 / 20 (20%)

IV.2.3 Morbidität

IV.2.3.1 Probleme mit der Gastroenterostomie

In nur einem Fall kommt es zu postoperativen Komplikationen der Gastroenterostomie namentlich einer verschwollenen Anastomosenregion, die zu einem verzögerten Kostaufbau führt. Diese kann aber konservativ therapiert werden.

IV.2.3.2 Probleme mit der biliodigestiven Anastomose

Einmalig kommt es postoperativ zum Eintreten einer minimalen Gallefistel, die durch die einliegenden Easy-Flow-Drainagen gut drainiert und somit konservativ ausgesessen werden kann.

IV.2.3.3 Fistel und Insuffizienz

Insgesamt finden sich drei Fisteln der Pankreatikojejunostomie (3/20 → 15%). Diese Komplikation kann jeweils konservativ therapiert werden, die Fistelung versiegt noch während des stationären Aufenthalts und das eingebrachte Drainagematerial kann zeitgerecht entfernt werden.

Zu einer Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie kommt es im Patientenkollektiv des Beobachtungszeitraum B in keinem Fall.

IV.2.3.4 Re-Operationen

In drei Fällen muss eine Re-Operation vorgenommen werden. In allen drei Fällen führt nicht eine Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie zum Wiederholungseingriff,

sondern eine Insuffizienz des Jejunumpouches bei erweiterter totaler Gastrektomie sowie zwei Fälle eines postoperativen mechanischen Ileus.

IV.2.3.5 Andere Komplikationen

Abgesehen von den angeführten Komplikationen kommt es zu:

- Abszess / Verhalt: 3
- Wundheilungsstörung: 3
- Darmpassagestörung: 2
- Harnwegsinfekt: 1
- Pneumonie: 1

Somit liegt die Gesamtmorbidität abzüglich der spezifischen Komplikationen der angelegten Anastomosen bei 50% (10 von 20),

IV.2.4 Mortalität

Die Gesamtmortalität liegt bei zwei von 20 Patienten (10%). In beiden Fällen kommt es letztlich zu einem Multiorganversagen. In keinen der Fälle ist eine Fistel oder gar Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie ausschlaggebend für das Eintreten des Todes.

Tabelle: Gesamtmorbidität und –mortalität

Variable	Daten
Probleme der GE	1 / 20
Probleme der biliodigestiven	1 / 20
Fistel / Insuffizienzen	
• Fistel	3 / 20
• Insuffizienz	0 / 20
Re-Operationen	3 / 20
andere Komplikationen	
• Abszess / Verhalt	3 / 20
• Wundheilungsstörung	3 / 20
• Darmpassagestörung	2 / 20
• Harnwegsinfekt	1 / 20
• Pneumonie	1 / 20
Mortalität	2 / 20

V. Diskussion

V.1 Daten zur Morbidität / Mortalität

Die R0-Resektionsraten beim Vorliegen eines Pankreaskopfkarzinoms liegen zwischen 2,6 bis 15% (3, 8, 10, 65). Trotz eines kurativen Ansatzes überlebt statistisch kein Patient länger als sieben Jahre nach Diagnosestellung (3). Um so mehr ist das Erreichen einer möglichst geringen Morbidität und Mortalität von Bedeutung (3). In den 70iger Jahren lag die durchschnittliche Mortalität nach Pankreaskopfresektion bei bis zu 20% (16, 32). Heutzutage erreichen spezialisierte, sogenannte High-Volume-Zentren (32, 60) Prozentzahlen unter 5% (12, 16, 29, 54, 65, 75). In einer Metaanalyse von 1026 Patienten, die von 1990 bis 1996 wegen pankreatischen oder periampullären Tumoren operiert worden sind, werden Mortalitätsdaten von 2,3 bis 27,6% genannt (52). Es handelt es sich auch bei dem vergleichsweise hohem Wert von 27,6% um veröffentlichte Daten eines spezialisierten Zentrums (13).

Somit fügt sich eine Mortalität von 10%, die sich in unserer prospektiv randomisierten Studie findet, homogen in die beschriebenen Werte der aktuellen Literatur ein. Zudem liegt in unserem Fall eine weitaus geringere Studienpopulation von 30 Patienten vor. Die drei Todesfälle, die eben eine Mortalität von 10% ergeben, beschreiben Verläufe von Patienten, die bereits präoperativ kardiale oder andere Risikofaktoren aufgewiesen haben. Weiterhin sind zumindest zwei der drei Todesfälle nicht unmittelbar mit chirurgischen Komplikationen in Verbindung zu setzen, sondern vergesellschaftet mit dem bereits präoperativ bestehenden Risikoprofil der Patienten.

Für die Morbidität nach Pankreatikoduodenektomie findet sich eine breite Spanne von Werten um 18 – 65% (12, 16, 32, 34, 54, 64, 65, 75). Diese Varianz ist zum einen – ebenso wie bei der Mortalität – bedingt durch den Einfluss von High-volume-Zentren und spezialisierten Chirurgen (32, 60). Weiterhin besteht eine divergierende Meinung darüber, was zu den relevanten Komplikationen zu zählen ist. Abgesehen von der grundsätzlichen Qualität der chirurgischen Komplikationsberichte, mit der sich Martin et al. beschäftigen (49), beeinflusst die Definition der Morbidität unmittelbar die beschriebenen Prozentsätze, ebenso wie die Daten zu Fistelrate und Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie.

Die meisten Studien trennen generelle Komplikationen von denen der intraoperativ angelegten Anastomosen, also der Pankreatikojejunostomie/-Pankreatikogastrostomie, der biliodigestiven Anastomose und der Gastroenterostomie (12, 16, 32, 34, 54, 65, 75).

Wir berichten über eine Gesamtmorbidität von 60%, die in der Spanne der oben beschriebenen Komplikationsraten anderer Studien liegt. Neben den allgemeinen Komplikationen wie postoperative respiratorische Insuffizienz oder Pneumonie, kardiale Komplikationen, Problematik hinsichtlich der ableitenden Harnwege sowie schwerwiegende Wundheilungsstörungen rechnen wir auch Komplikationen der angelegten Gastroenterostomie sowie der biliodigestiven Anastomose zu den generellen Komplikationen. Klammert man diese aus, so wie es in den meisten anderen Studien zu finden ist, verringert sich die generelle Morbidität auf 36,7%.

V.2 Fistel und Insuffizienz im Vergleich

V.2.1 Problematik der uneinheitlichen Definition

Die wohl häufigste und auch schwerwiegendste Komplikation nach partieller Pankreatikoduodenektomie ist die Fistel und die Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie. Trotz ständiger Versuche, die Anastomosentechniken zu verbessern, liegen die Prozentsätze in der aktuellen Literatur zwischen 1,6 bis 27% (2, 19, 20, 23, 33, 58, 62, 66). Die relative Spannweite dieser Angaben liegt aber weniger in den tatsächlichen Häufigkeiten als in der enormen Varianz der verwendeten Definitionen. Allein die Vielfalt der verwendeten Begriffe (Fistel, Insuffizienz, Leckage...) macht einen Vergleich der eigenen Daten mit denen anderer Zentren unmöglich (17).

Bassi et al. (5) fanden in einer Metaanalyse von Publikationen der Jahre 1991 – 2000 26 verschiedene Definitionen zum Auftreten einer wie auch gearteten Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie. Gleichwohl divergent sind daher auch die prozentualen Angaben zu dieser Komplikation.

Als Konsens können vier verschiedenen Definitionen postuliert werden, die übertragbar auf die Angaben der verwendeten Zentren sind.

Tabelle: Gliederung der Definitionen D1 bis D4

Definition:	Beschreibung:
D1	Amylase-reiches Sekret von mehr als 10cm ³ / Tag ab dem 5. postoperativen Tag für mehr als 5 Tage
D2	Amylase-reiches Sekret von mehr als 10cm ³ / Tag ab dem 8. postoperativen Tag für mehr als 8 Tage
D3	Amylase-reiches Sekret zwischen 25-100 cm ³ / Tag ab dem 8. postoperativen Tag für mehr als 8 Tage
D4	Amylase-reiches Sekret von mehr als 50 cm ³ / Tag ab dem 11. postoperativen Tag für mehr als 11 Tage

Auf eine exakte Wertebeschreibung der Höhe der Amylasekonzentration wird verzichtet, da die Werte zwischen dem 100fachen und dem 1000fachen der Serumkonzentration liegen und somit keine klarer Grenzwert ausmachbar ist.

Für ein Patientenkollektiv von 242 Patienten, bei denen eine Pankreatikoduodenektomie mit nachfolgender Pankreatikojejunostomie durchgeführt worden ist, kann gezeigt werden, dass die Fistelrate je nach verwendeter Definition zwischen 24% (Definition D4) und 69% (Definition D1) liegt.

V.2.2 Eigene Definition von Fistel und Insuffizienz

Unsere Bewertung einer Anastomosenleckage trennt klar zwischen einer reinen Fistel und einer Insuffizienz der Pankreatikojejunostomie. Eine Fistel liegt vor, wenn nach dem vierten postoperativen Tag das durch die Easy-Flow-Zieldrainagen aufgefangene Sekret eine typische trübe Farbe aufweist und die Konzentration an Amylase und Lipase mehr als das Zehnfache des Serumwerts beträgt. Eine Insuffizienz bietet zusätzlich Zeichen der Sepsis wie Fieber, Leukozytose sowie Zeichen der über den lokalen Infekt hinausgehenden Oberbauchentzündung (akutes Abdomen). Grundsätzlich führt das Auftreten einer Insuffizienz zur operativen Revision.

In unserer prospektiven Studie findet sich eine Gesamtfistelrate von 44%. Im Vergleich mit der von Bassi et al. vorgeschlagenen Definitionstabelle entspricht unserer Definition am ehesten Definition D1. Überträgt man die meist geringeren Prozentsätze anderer Studien zum Auftreten der Fistel - so z.B. Büchler et al. nur 2,1% (19) - auf die Definitionstabelle von Bassi et al., so ist unsere Fistelrate von 44% vertretbar.

V.2.3 Korrelation mit anderen Komplikationen

Zudem müssen beim Vergleich der Fistelraten verschiedener Autoren immer auch die Daten zu anderen Komplikationen gesichtet werden. So beschreiben viele Autoren in spezialisierten Zentren zwar eine geringe Inzidenz einer Pankreasfistel, simultan hoch sind aber die Angaben zu intraabdominellen Verhalt oder Abszess und Reoperation, wobei letztere bei genauerer Betrachtung aufgrund einer Insuffizienz der Pankreatikojunostomie erfolgen muss (6).

V.2.4 Fistel / Insuffizienz und Mortalität

Die Anzahl der Insuffizienzen in unserem Kollektiv liegt bei drei von insgesamt 30 Patienten (10%). Hervorzuheben ist, dass keine der drei unter Mortalität beschriebenen Todesfälle weder in Verbindung mit einer Fistel noch mit einer Insuffizienz der Pankreatikojunostomie zu sehen ist. Castro et al. (20) beschreiben in einem Patientenkollektiv von 459 Patienten eine Fistelrate von 8,9% und eine Mortalität von 1,5% (sieben Todesfälle). Sechs der insgesamt sieben Todesfälle sind unmittelbar korreliert mit dem Auftreten einer Fistel. Cullen et al. (23) finden für 375 Patienten eine Leckagerate von 18% sowie eine Gesamtmortalität von 8%. Hierbei sind alle Todesfälle in Verbindung mit einer Komplikation der Pankreasanastomose zu sehen.

V.2.5 Klinische Wertigkeit des Auftretens von Fistel und Insuffizienz

Des Weiteren führt das Auftreten einer Fistel in der vorliegenden Studie zu keiner signifikanten Verlängerung des Krankenhausaufenthalts (Ø 27,5 Tage). Bassi et al. (6) weisen darauf hin, dass neben einer numerischen Beschreibung der Fistel auch die klinischen Bezüge mit in die Definition hineinfließen müssen. So mag zwar der Prozentsatz der „reinen Fistel“ in manchen Zentren noch vergleichbar hoch sein, besteht aber kein Einfluss auf z.B. die Verweildauer im Krankenhaus, so ist die Komplikation nur von geringer Signifikanz. Hierzu ergänzen Bassi et al. ihre Definitionstabelle D1 – D4 um drei Schweregrade einer Fistel (Grad A bis C) (Anhang; Tabelle: Einteilung in Grad A bis C nach Bassi et al.).

Grad A findet sich am häufigsten. Man spricht von einer „transienten Fistel“, die keinen Einfluss auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts hat und nur geringen Einfluss ausübt auf das normale klinische Management nach Operation.

Grad B erfordert eine Änderung des normalen postoperativen Managements und führt häufig zu einem verlängerten Klinikaufenthalt. Sobald invasive Prozeduren notwendig sind, erhöht sich der Grad auf C.

Grad C erfordert eine aggressive klinische Intervention. Tritt neben den oben genannten Kriterien einer Sepsis oder einer organische Dysfunktion auf, ist eine Re-Operation notwendig. Hierbei unterscheiden Bassi et al. drei unterschiedliche Ziele der Re-Operation:

- entweder der Versuch, die Leckage zu reparieren und weitflächig zu drainieren,
- die Konversion der angelegten Anastomosen in eine anders geartete pankreatikoenterische Verbindung oder
- eine komplette Pankreatektomie.

Die ausführlichen Definitionsansätze von Bassi et al. ermöglichen einen Vergleich eigener Ergebnisse mit denen anderer Autoren und erleichtert auch das postoperative Management nach Pankreatikoduodenektomie.

V.3 Einsatz von Sandostatin

V.3.1 Pharmakologie und Wirksamkeit des Medikaments

Im Jahr 1979 beschreiben Klempa et al. erstmals den Einsatz von Sandostatin zur Verhütung postoperativer Komplikationen nach Duodenopankreatektomie an zehn Patienten (42). Sandostatin®, ein synthetischer Ersatzstoff für das natürlich im Körper vorkommende Hormon Somatostatin, verzögert die enterale Passage und reduziert die Durchblutung der splanchnischen Gefäße. Die Suppression von Insulin, Glukagon, Gastrin, Sekretin und Cholezystokinin reflektiert die Dichte der Somatostatinrezeptoren im gastroenteropankreatischen System. Durch die Inhibition von Sekretin und Cholezystokinin wird die pankreatische Sekretion reduziert (7, 53). Heute werden vor allem Octreotide verwendet, die als synthetisches Peptidanalogen von Somatostatin eine weit- aus längere Halbwertszeit haben (7, 36).

V.3.2 Überblick über die Studienlage

Seit dem ersten Einsatz des Medikaments 1979 haben sich zahlreiche Studien mit dem Einsatz und der Wirksamkeit von Sandostatin beschäftigt

Grundsätzlich lassen sich nach Durchsicht der Literatur zwei verschiedene Gruppen ausmachen:

- Diejenigen, die den Einsatz von Octreotiden unbedingt favorisieren und eine Reduktion sowohl der Fistelrate der Pankreasanastomose als auch zum Teil eine Verminderung der Gesamtkomplikationsrate nachweisen können (9, 26, 30, 31, 43, 50, 51, 55, 60, 63, 68) und
- diejenigen, die keinen Benefit eines Einsatzes von Octreotiden nachweisen oder sogar ein verschlechtertes Outcome durch das Medikament postulieren (47, 57, 76).

Li-Ling et al. (44) führen eine systematische Meta-Analyse relevanter Studien von 1991 bis 2002 durch (siehe Anhang). Im Vergleich fällt auf, dass meist europäische Studien (9, 15, 18, 28, 50, 55) einen Einsatz von Sandostatin befürworten, Studien, die in den USA durchgeführt worden sind aber (47, 57, 76) meist keinen signifikanten Vorteil für die Octreotidgruppe ziehen können (4).

Zwei Aspekte können eine Begründung für die divergenten Ergebnisse liefern.

V.3.3 Zeitpunkt der ersten Injektion

Zunächst spielt der Zeitpunkt der ersten Injektion von Sandostatin® bzw. Octreotiden eine wichtige Rolle. Berberat et al. (10) zeigen anhand von sieben Studien, dass eine früh-präoperative Gabe des Medikaments signifikant weniger postoperative Komplikationen bewirkt ($p < 0,05$). Einen wissenschaftlichen Ansatz dazu bieten Foitzik et al. (27). Im Tierversuch werden Schweine in folgende Gruppen verteilt: Gruppe 1 erhält keine Behandlung, Gruppe 2 erhält 3 x 100µg Octreotide für einen Tag, Gruppe 3 erhält die gleiche Dosierung für insgesamt fünf Tage. Es zeigt sich eine signifikante Zunahme des Härtegrades des Pankreasgewebes, sowohl zwischen der unbehandelten Gruppe und Gruppe 2, als auch zwischen Gruppe 2 und 3. Da, wie später noch ausführlicher dargestellt werden soll, die Konsistenz des Pankreasparenchyms einen entscheidenden prognostischen Parameter für die Entwicklung einer Fistel darstellt, zeigt die Modellstudie, dass eine frühe präoperative Gabe von Octreotiden einen positiven Einfluss auf eine Reduktion der Fistelrate hat.

V.3.4 Dosierung des Medikaments

Ein weiterer Punkt stellt die Dosierung des Medikaments dar. So schreiben Berberat et al. (10), dass in einem Pilotversuch eine Dosierung von 3 x 100µg subkutan pro Tag die exokrine pankreatische Sekretion maximal hemmt (15, 47, 50). Sowohl eine zu geringe als auch eine zu hohe Dosierung könnten ein Grund dafür sein, warum Octreotide keinen signifikanten Einfluss auf die Reduktion der Fistelrate haben könnten.

Unsere Behandlungsgruppen erhalten entweder 300µg alle 8 Stunden (Gruppe 2) oder 1000µg alle 12 Stunden (Gruppe 3) für sieben Tage postoperativ beginnend intraoperativ. Gruppe 2 weist eine Fistelrate von 40%, Gruppe 3 eine Fistelrate von 30% auf, verglichen mit einer Fistelrate von 50% in der Kontrollgruppe (Gruppe 1). Zwischen den Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied, auch wenn die Sequenz „kein Sandostatin – 3x200µg – 2x1000µg = 50% - 40% - 30%“ einen scheinbaren Trend für den Einsatz von Sandostatin anzeigen mag. Letztlich aber ist unsere Studienpopulation im Vergleich mit anderen Studien sehr gering, so dass ein Trend zugunsten eines Einsatzes des Medikaments vielleicht vorliegt, ein signifikanter Vorteil aber nicht nachweisbar ist. Des Weiteren können wir sehr wohl einen signifikanten Unterschied hinsichtlich einer Insuffizienzrate nachweisen. So liegen alle Insuffizienz in der Gruppe, die kein Sandostatin erhalten hat.

V.4 Risikofaktoren für die Ausbildung einer Fistel / Insuffizienz

V.4.1 Präoperativ erhöhter Creatinin-Wert

Zahlreiche Publikationen beschäftigen sich mit der Evaluierung von Risikofaktoren für Komplikationen nach Pankreatikoduodenektomie.

Adam et al. (1) beschreiben eine signifikant höhere Morbidität für Patienten, die folgende Faktoren aufweisen: ein präoperativ erhöhtes Creatinin im Serum ($\geq 110 \mu\text{Mol/l}$), die Durchführung einer Whipple-Operation (verglichen z.B. mit einer Beger-Operation) und erweiterter Organresektionen, hier insbesondere Resektionen des Dickdarms. Auch Gouma et al. (33) postulieren ein präoperativ erhöhtes Creatinin als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von postoperativen Komplikationen. Des Weiteren haben die Anzahl der Gabe von Bluttransfusionen und die Erfahrung des Chirurgen einen signifikanten Einfluss auf die Morbidität.

Beim Vergleich unserer Daten finden wir für den präoperativen Creatininwert keinen signifikanten Einfluss auf die Komplikationsrate ($p = 0,95$).

V.4.2 Konsistenz des Pankreasparenchyms und Gangdurchmesser

Hamanaka et al. (35) erfassen in einer Gruppe von Pankreatikoduodenektomien intraoperativ die Konsistenz des Pankreasparenchyms und korrelieren diesen Parameter mit der Menge des postoperativ gebildeten Pankreassekrets und der Fistelrate. Für die Organe mit weicher bis normaler Konsistenz findet sich sowohl eine signifikant höhere Menge an gebildetem Sekret als auch eine signifikante höhere Leckagerate. Auch Yang et al. (74) beschreiben ein signifikant erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer Fistel für solche Organe, die eine weiche Konsistenz und einen kleinen Gang ($< 3\text{mm}$) aufweisen. Ebenso berichten Sato et al. (58) über den Einfluss einer weichen Pankreastextur auf die Fistelrate.

Auch in unserer Studie wird sowohl die Konsistenz des verbleibenden Pankreasparenchyms als auch Durchmesser und sondierbare Länge des Ganges bestimmt. In Korrelation mit der Fistelrate findet sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen weicher Textur und dem Auftreten einer Fistel ($p = 0,113$). Dennoch deckt sich der subjektive Eindruck der an dieser Studie teilhabenden Operateure mit den internationalen Daten zu diesem Thema.

V.4.3 Sekretmonitoring

Ein weiterer Faktor, der hinweisend für das Auftreten einer Fistel sein kann, stellt das Monitoring des Sekrets dar, das über die an die Pankreatikojejunostomie eingebrachten Drainagen abläuft (61). Ebenso wie in unserer Studie, in der täglich sowohl die geförderte Menge der Drainagen als auch die in ihr enthaltene Konzentration an Amylase und Lipase festgehalten wird, gehen Hashimoto et al. (37) vor. Sie stellen fest, dass die Drainagen derjenigen Patienten, die im weiteren Verlauf eine Fistel entwickeln, einen plötzlichen Anstieg oder eine Fluktuation der Menge des Drainagesekretes bieten. Weiterhin finden sich dann Amylase-Werte von mehr als 10.000 U/l im Sekret. Mehr noch konstatieren Yamaguchi et al. (73), dass die Amylase-Konzentration im Drainagesekret am ersten postoperativen Tag signifikant höher ist bei den Patienten, die im weiteren Verlauf tatsächlich eine Fistel entwickeln.

Diese Feststellung deckt sich exakt mit unseren Erfahrungen. Im Vergleich der medianen Amylase-Werte in der rechten Easy-Flow-Drainagen, die unter der Pankreatikojejunostomie zu liegen kommt, findet sich mit einem $p = 7,6 * e^{-104}$ eine signifikant höhere Konzentration bei den Patienten, die tatsächlich im weiteren postoperativen Verlauf eine Fistel entwickeln.

V.5 Anastomosentechnik

Ein besonderer Schwerpunkt zur Verringerung der Fistelrate nach Pankreatikoduodenektomie stellt die Anastomosentechnik zur Herstellung der pankreatiko-enterischen Anastomose dar.

V.5.1 Teleskopstiltechnik

In früherer Literatur findet man v.a. Beschreibungen einer so genannten Teleskopstiltechnik. Hierbei wird der nach Resektion verbleibende Pankreasstumpf End-zu-End in eine Jejunalschlinge eingestülpt, so dass das gesamte Organ intraluminal zu liegen kommt (14).

V.5.2 Duct-zu-Mucosa-Anastomose

Jedoch schon 1948 beschreibt der amerikanische Chirurg RB Catell eine diffizilere Technik, bei der der Pankreasgang mikrochirurgisch in die Mukosa der Dünndarmschleimhaut eingenäht wird (21). Diese sog. Catell-Warren-Technik bevorzugen heute die meisten Pankreaszentren (24, 39, 46, 54, 66). Die Fistelrate verbunden mit dieser Technik wird zum Teil bei unter 5% angegeben, so dass eine sichere Anastomose dadurch gewährleistet wird (66). Einige Zentren postulieren eine modifizierte Catell-Warren-Anastomose. Hierbei wird die Duct-zu-Mucosa-Naht entgegen der ursprünglichen Technik nicht in Einzelknopf- sondern in fortlaufender Nahttechnik empfohlen (40, 71). Schwierigkeiten treten dann auf, wenn das Pankreasgewebe sehr weich ist und der Pankreasgang einen Durchmesser von kleiner zwei Millimeter aufweist. Für diesen Fall scheint die oben beschriebene Teleskopstiltechnik einen Vorteil aufzuweisen (48).

V.5.3 Kompletter Gangverschluss

Auch finden sich Befürworter eines kompletten Gangverschlusses, sei es durch Ligatur oder Fibrinverklebung (25, 45, 67, 69) unter der Vorstellung, dass das Pankreassekret über die in das Darmlumen drainierten Seitenäste des Pankreas abgeleitet wird.

V.5.4 Wahl einer adäquaten Anastomosentechnik

Im Zusammenschau aller Aspekte kann folgende Vorgehensweise zur Wahl der angemessenen Anastomosentechnik vorgeschlagen werden: bei mittelharten bis harten Pankreata mit einem Gangdurchmesser von mindestens zwei Millimeter scheint die konventionelle Catell-Warren-Technik angebracht. Bei Gangdurchmessern von mehr als zwei Millimetern sollte, falls technisch durchführbar, eine fortlaufende Duct-zu-Mukosa-Naht in Erwägung gezogen werden (40). Für sog. high-risk-patients (68) mit weichem Pankreasgewebe und einem Gangdurchmesser kleiner als zwei Millimeter sollte auf die Teleskopstiltechnik zurückgegriffen werden.

V.6 Drainagen

V.6.1 Anastomosenstenting

Eine wichtige Rolle zum Schutz der neu geschaffenen Pankreatikojejunostomie als Catell-Warren-Anastomose stellt die Einlage einer Drainage zur Anastomosenüberbrückung dar. Hierbei scheint es keinen Unterschied zu machen, ob die Drainage transjejunal-transkutan ausgeleitet wird oder als sog. verlorene Drainage eingelegt wird. Erstere hat den Vorteil der besseren Überprüfung der Pankreassekretion. Letztere, so beschreiben Yoshimi et al. (77) geht bei allen Patienten komplikationslos mit den Faezes ab. Biehl et al. zeigen im Tierversuch, dass die Einlage einer Anastomosenschienung deutlich geringere Raten an Leckagen, Verschlüssen und Stenosen des Pankreasgangs zeigen (11). Übertragen in die Klinik berichten Roder et al. ebenfalls über eine deutliche Reduktion von Leckagen der Pankreatikojejunostomie als auch der Dauer des Krankenhausaufenthalts nach partieller Pankreatikoduodenektomie durch die Einlage einer Pankreasgangdrainage (56).

V.6.2 Intraabdominelle Zieldrainagen

Ein weiterer wichtiger Aspekt stellt die intraabdominelle Einlage von Zieldrainagen an die Anastomosenregion dar. Obwohl einige Autoren keinen deutlichen Vorteil für die Einlage solcher Easy-Flow-Drainagen an die Pankreasanastomose zeigen – nicht für den Bedarf an interventionellen radiologischen Drainagen, noch an chirurgischer Intervention oder intraabdomineller Sepsis (22, 38) – ist unsere Erfahrung, dass eine gute Ableitung einer möglichen geringgradigen Anastomoseninsuffizienz viele Patienten vor der Ausbildung eines Abszesses bis hin zum akuten Abdomen bewahrt, so dass die Kürzung der Drainage erst ab deutlicher Verminderung der Sekretion sukzessive vorgenommen wird.

VI. Zusammenfassung

In der Zusammenschau aller Ergebnisse liegen die Daten, die sowohl innerhalb der prospektiv randomisierten Studie im Zeitraum A als auch innerhalb der Kontrollgruppe im Zeitraum B erhoben worden sind, im Rahmen der publizierten Daten zur Therapie des Pankreaskopfkarcinoms und insbesondere zur Fistel- und Insuffizienzrate nach partieller Pankreatikoduodenektomie.

Die im Vergleich zur aktuellen Literatur vertretbaren Zahlen zur Morbidität und Mortalität im Beobachtungszeitraum B bestätigen die Ergebnisse und Faktoren aus Beobachtungszeitraum A.

Aufgrund der heterogenen Datenlage und der vorangegangenen Diskussion der Schwierigkeit einer einheitlichen Definition für Fistel und Insuffizienz ist der Einfluss von Sandostatin® schwer zu interpretieren. Da alle Insuffizienzen im Beobachtungszeitraum A innerhalb der Gruppe lagen, die kein Sandostatin erhalten hatten, wird in unserem Haus Sandostatin auch weiterhin beginnend intraoperativ bis zum vollzogenen Kostaufbau verabreicht.

Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz zwischen einer mittleren Dosierung von 3x200µg und 2x1000µg scheint eine mittlere Dosierung von 3x200µg, also 200µg subkutan alle acht Stunden, für die Zukunft ausreichend.

VII. Literaturverzeichnis

- [1] Adam U, Makowiec F, Riediger H, Schareck WD, Benz S, Hopt UT
Risk factors for complications after pancreatic head resection.
Am J Surg 2004; 187: 201 – 208
- [2] Adam U, Makowiec F, Riediger H, Benz H, Liebe S, Hopt UT
Pancreatic leakage after pancreas resection. An analysis of 345 operated patients.
Chirurg 2002; 73: 466 – 473
- [3] Alexakis N, Halloran C, Raraty M, Ghaneh P, Sutton R, Neoptolemos JP
Current standard of surgery for pancreatic cancer.
Br J Surg 2004; 91: 1410 – 1427
- [4] Alexakis N
Surgical treatment of pancreatic fistula.
Dig Surg 2004; 21: 262 – 274
- [5] Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, Gumbs A, Pederzoli P
Pancreatic fistula rate after pancreatic resection.
Dig Surg 2004; 21(1): 54 – 59
- [6] Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Büchler M
Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition.
Surgery 2005; 138(1): 8 – 13
- [7] Barnett SP, Hodul PJ, Creech S, Picklemann J, Arahna GV
Octreotide does not prevent postoperative pancreatic fistula or mortality following pancreaticoduodenectomy.
Ann Surg 2004 Mar; 70(3): 222 – 227
- [8] Beger HG, Rau B, Gansauge F, Poch B, Link KH
Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts.
World J Surg 2003; 27: 1075 – 1084
- [9] Beguiristain A, Espi A, Balen E, Pardo F, Hernandez Lizoain JL, Alvarez Cienfuegos J
Somatostatin prophylaxis following cephalic duodenopancreatectomy.
Rev Esp Enferm Dig 1995; 87: 221 – 224
- [10] Berberat PO, Friess H, Uhl W, Büchler MW
The role of octreotide in the prevention of complications following pancreatic resection.
Digestion 1999; 60(suppl.2): 15 – 22

-
- [11] Biehl T, Traverso LW
Is stenting necessary for a successful pancreatic anastomosis?
Am J Surg 1992; 163: 530 - 532
- [12] Böttger TC, Junginger T
Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy:
critical analysis of 221 resections.
World J Surg 1999; 23: 164 – 172
- [13] Bramhall SR, Allum WH, Jones AG, Allwood A, Cummins C, Neoptolemos JP
Treatment and survival in 13.560 patients with pancreatic cancer, and
incidence of the disease, in the West Midlands: An epidemiological study.
Br J Surg 1995; 82: 111 – 115
- [14] Brewer MS
Management of the pancreatic stump during Whipple operations.
Am J Surg 1996; 171: 438
- [15] Briceno Delgado FJ, Lopez Cillero P, Rufian Pena S, Solorzano Peck G, Mino
Fugarolas G, Pera Madrazo C
Prospective and randomized study of the usefulness of octreotide in the
prevention of complications after cephalic duodenopancreatectomy.
Rev Esp Enferm Dig 1998; 90: 687 – 694
- [16] Brooks AD, Marcus SG, Gradek C, Newman E, Shamanian P, Gouge TH,
Pachter L, Eng K
Decreasing length of stay after pancreatoduodenectomy.
Arch Surg 2000; 135: 823 – 830
- [17] Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KGM
Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leakage
after gastrointestinal surgery.
Br J Surg 2001; 88: 1157 – 1168
- [18] Büchler MW, Friess H, Klempa I, Hermanek P, Sulkowski U, Becker H,
Schafmayer A, Baca I, Lorenz D, Meister R, Kremer B, Wagner P, Witte J,
Zurmayer EL, Saeger HD, Rieck B, Dollinger P, Glaser K, Teichmann R,
Konrad J, Gaus W, Dennler HJ, Welzel D, Beger HG
Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following
pancreatic resection.
Am J Surg 1992; 163: 125 – 130
- [19] Büchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagener V, Z'graggen K
Pancreatic fistula after pancreatic head resection.
Br J Surg 2000; 87: 883 – 889

- [20] Castro SSM de, Busch ORC, Gulik TM van, Obertop H, Gouma DJ
Incidence and management of pancreatic leakage after
pancreatoduodenectomy.
Br J Surg 2005; 92: 1117 – 1123
- [21] Catell RB
A technic for pancreatoduodenal resection.
Surg Clin North Am 1948; 28: 761
- [22] Conlon KC, Labow D, Leung D, Smith A, Jarnagin W, Coit DG, Merchant N,
Brennan MF
Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage
after pancreatic resection.
Ann Surg 2001; 234: 487 – 494
- [23] Cullen JJ, Sarr MG, Ilstrup DM
Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy: incidence,
significance, and management.
Am J Surg 1994; 168: 295 – 298
- [24] D'Amato A, Montesani C, Casagrande M, De Milito R, Pronio A, Ribotta G
End to side mucomucosal Wirsung jejunostomy after pancreaticoduodenec-
tomy: immediate results and long term follow-up.
Hepatogastroenterology 1998; 45: 1135 – 1140
- [25] Dicarolo V, Chiesa R, Pontiroli AE, Carlucci M, Staudacher C, Zerbi A,
Cristallo M, Braga M, Pozza G
Pancreaticoduodenectomy with occlusion of the residual stump by neoprene
injection.
World J Surg 1989; 13: 105 – 111
- [26] Falconi M, Caldiron E, Zancanaro C, Benati D, Talamini G, Bassi C,
Pederzoli P
In vivo octreotide administration acutely reduces exocrine granule size in the
human pancreas.
Pancreatology 2001; 1: 30 – 35
- [27] Foitzik T, Gock M, Schramm C, Prall F, Klar E
Octreotide hardens the pancreas.
Langenbecks Arch Surg 2006; 391(2): 108 – 112
- [28] Friess H, Beger HG, Sulkowski U, Becker H, Hofbauer B, Dennler HJ, Büchler
MW
Randomized controlled multicentre study of the prevention of complications by
octreotide in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis.
Br J Surg 1995 Sep; 82(9): 1270 – 1273

- [29] Geer RJ, Brennan MF
Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma.
Am J Surg 1993; 165: 68 - 72
- [30] Gouillat C, Chipponi J, Baulieux J, Partensky C, Saric J, Gayet B
Randomized controlled multicentre trial of somatostatin infusion after
pancreaticoduodenectomy.
Br J Surg 2001 Nov; 88(11): 1456 – 1462
- [31] Gouillat C, Gigot JF
Pancreatic surgical complications – the case for prophylaxis.
Gut 2001 Dez; 49(suppl.)4: 32 – 39
- [32] Gouma DJ, van Geenen RCI, von Gulik TM, de Haan RJ, de Wit LT, Busch
OR, Obertop H
Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors
and the impact of hospital volume.
Ann Surg 2000; 232: 786 – 795
- [33] Grobmyer SR, Rivadeneira DE, Goodman CA, Mackrell P, Lieberman MD,
Daly JM
Pancreatic anastomotic failure after pancreaticoduodenectomy.
Am J Surg 2000; 180: 117 – 120
- [34] Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, Hartley MN, Sutton R, Neoptolemos JP
Complications of pancreatic cancer resection.
Dig Surg 2002; 19: 138 – 146
- [35] Hamanaka Y, Nishihara K, Hamasaki T, Kawabata A, Yamamoto S, Tsurumi
M, Ueno T, Suzuki T
Pancreatic juice output after pancreatoduodenectomy in relation to pancreatic
consistency, duct size, and leakage.
Surgery 1996; 119: 281 – 287
- [36] Harris AG
Somatostatin and somatostatin analogues: pharmacokinetics and pharmaco-
dynamic effects.
Gut 1991; 3(Suppl.): 51 – 54
- [37] Hashimoto N, Ohyanagi H
Pancreatic juice output and amylase level in the drainage fluid after
pancreaticoduodenectomy in relation to leakage.
Hepatogastroenterology 2002; 49(44): 553 – 555
- [38] Heslin MJ, Harrison LW, Brooks AR, Hochwald SN, Coit DG, Brennan MF
Is intraabdominal drainage necessary after pancreaticoduodenectomy?
J Gastrointest Surg 1998; 2: 373 – 378

- [39] Howard JM
Pancreaticojejunostomy: Leakage is a preventable complication of the Whipple resection.
J Am Coll Surg 1997; 184: 454 – 457
- [40] Hwang TL, Jan YY, Chen MF
Secural pancreaticojejunal anastomosis for the pancreaticoduodenectomy.
Hepatogastroenterology 1996; 43: 275 – 277
- [41] Kausch W
Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung.
Beiträge zur klinischen Chirurgie 1912; 78: 439
- [42] Klempa J, Schwedes U, Usadel KH
Verhütung von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Duodenopankreatektomie durch Sandostatin.
Chirurg 1979; 50: 427 – 432
- [43] Klempa J, Baca I, Menzel J, Schuszdiarra V
Effect of somatostatin on basal and stimulated exocrine pancreatic secretion after partial duodenopancreatectomy. A clinical experimental study.
Chirurg 1991; 124: 661 – 665
- [44] Li-Ling J, Irving M
Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous pancreatic fistulas: a systematic review of randomized controlled trials.
Br J Surg 2001; 88: 190 – 199
- [45] Lillemoe KD, Cameron JL, Kim MP, Campbell KA, Sauter PK, Colemann JA, Yeo CJ
Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial.
J Gastrointest Surg 2004; 8: 766 - 772
- [46] Lin PW, Lee JC, Lee PC, Chang TW, Hung CJ, Chang YC
A simple, secure and universal pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy.
HPB Surg 1997; 10: 303 – 310
- [47] Lowy AM, Lee JE, Pisters PWT, Davidson B, Fenoglio CJ, Stanford P, Jinnah R, Evans D
Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease.
Ann Surg 1997; 226: 632 – 641

- [48] Marcus SG, Cohen H, Randson JH
Optimal management of the pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy.
Ann Surg 1995; 221: 635 – 645
- [49] Martin RC 2nd, Brennan MF, Jaques DP
Quality of complication reporting in the surgical literature.
Ann Surg 2002; 235: 803 – 813
- [50] Montorsi M, Zago M, Mosca F, Capussotti L, Zotti E, Ribotta G, Fegiz G, Fissi S, Roviora G, Peracchia A
Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial.
Surgery 1995; 117: 26 – 31
- [51] Nakatsuka A, Yamaguchi K, Chijiwa K, Tanaka M
Octreotide inhibits pancreatic exocrine secretion and prevents pancreatoenterostomy leakage.
Int Surg 2000 Apr-Jun; 85(2): 124 – 129
- [52] Neoptolemos JP, Russell RCG, Bramhall S, Theis B
Low mortality following resection for pancreatic and periampullary tumours in 1026 patients: UK survey of specialist pancreatic units. UK Pancreatic Cancer Group.
Br J Surg 1997; 84: 1370 – 1376
- [53] Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.
Prescribing Information – Sandostatin®
- [54] Ohwada S, Ogawa T, Kawate S, Tanahashi Y, Iwazaki S, Tomizawa N, Yamada T, Ohya T, Morishita Y
Results of duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy for pancreaticoduodenectomy Billroth I type reconstruction in 100 consecutive patients.
J Am Coll Surg 2001; 193: 29 – 35
- [55] Pederzoli P, Bassi C, Falconi M
Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. Italian Study Group.
Br J Surg 1994; 81: 265 – 269
- [56] Roder JD, Stein HJ, Böttcher KA, Busch R, Heidecke CD, Siewert JR
Stented versus nonstented pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy. A prospective study.
Ann Surg 1999; 229: 41 – 48

- [57] Sarr MG (The pancreatic study group)
The potent somatostatin analogue vapreotide does not decrease pancreas-specific complications after elective pancreatectomy: A prospective, multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial.
J Am Coll Surg 2003 Apr; 196(4): 556 - 565
- [58] Sato N, Yamaguchi K, Chijiwa K, Tanaka M
Risk analysis of pancreatic fistula after pancreatic head resection.
Arch Surg 1998; 133: 1094 – 1098
- [59] Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, Redaelli CA, Schmied B, Uhl W, Friess H, Büchler MW
Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classic whipple resection – long term results.
Br J Surg 2005; 92(5): 547 – 556
- [60] Shan YS, Sy ED, Lin PW
Role of somatostatin in the prevention of pancreatic stump-related morbidity following elective pancreaticoduodenectomy in high-risk patients and elimination of surgeon-related factors: prospective, randomized, controlled trial.
World J Surg 2003 Jun; 27(6): 709 – 714
- [61] Shyr YM, Su CH, Wu CW, Lui WY
Does drainage fluid amylase reflect pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy?
World J Surg 2003; 27: 606 -610
- [62] Shrikhande SV, Qureklashi SS, Rajneesh N, Shukla PJ
Pancreatic anastomoses after pancreaticoduodenectomy: Do we need further studies?
World J Surg 2005; 29: 1642 – 1649
- [63] Slim K, Lescure G, Chanudet M, Pezet D, Chipponi J
Usage du lancreotide dans la prevention des fistules pancreatiques après duodéno-pancréatectomie céphalique. Étude préliminaire.
Chirurgie 1999; 124: 661 – 665
- [64] Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, Sauer PK, Coleman JA, Hruban RH, Lillemoe KD
Resected adenocarcinoma of the pancreas – 616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators.
J Gastrointest Surg 2000; 4: 567 – 579
- [65] Stojadinovic A, Brooks A, Hoos A, Jaques DP, Conlon KC, Brennan MF
An evidence-based approach to the surgical management of resectable pancreatic adenocarcinoma.
J Am Coll Surg 2003; 196: 954 – 964

- [66] Strasberg SM, Drebin JA, Mokadam NA, Green DW, Jones KL, Ehlers JP, Lineham D
Prospective trial of blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: Effect of anastomotic failure in the whipple procedure.
J Am Coll Surg 2002 Jun; 194(6): 746 – 760
- [67] Suc B, Msika S, Fingerhut A, Fourtanier G, Hay JM, Holmières F, Sastre B, Fagniez PL
Temporary fibrin glue occlusion of the main pancreatic duct in the prevention of intra-abdominal complications after pancreatic resection: prospective randomized trial.
Ann Surg 2003; 237: 57 – 65
- [68] Suc B, Msika S, Piccinini M, Fourtanier G, Hay JM, Flamant Y, Fingerhut A, Fagniez PL, Chipponi J
Octreotide in the prevention of intra-abdominal complications following elective pancreatic resection.
Arch Surg 2004; 139: 288 – 294
- [69] Tran K, van Eijck C, Di Carlo V, Hop WCJ, Zerbi A, Balzano G, Jeekel H
Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy: a prospective randomized trial.
Ann Surg 2002; 236: 422 – 428
- [70] Traverso LW, Longmire WP jr
Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy.
Surg Gynecol Obstet 1978; 146: 959 – 962
- [71] Tsuji M, Kimura H, Konishi K, Yabushita K, Maeda K, Kuroda Y
Management of continuous anastomosis of pancreatic duct and jejunal mucosa after pancreaticoduodenectomy: historical study of 300 patients.
Surgery 1998; 123: 617 – 621
- [72] Whipple AO
Treatment of cancer of the ampulla of Vater.
Ann Surg 1935; 102: 763
- [73] Yamaguchi M, Nakano H, Midorikawa T, Yoshizawa Y, Sanada Y, Kumada K
Prediction of pancreatic fistula by amylase levels of drainage fluid on the first day after pancreatectomy.
Hepatogastroenterology 2003; 50: 1155 – 1158
- [74] Yang YM, Tian XD, Zhuang Y, Wang WM, Wan YL, Huang YT
Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy.
World J Gastroenterol 2005; 11(16): 2456 – 2461

- [75] Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman JA, Zahurak ML, Grochow LB, Abrams RA
Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s:
pathology, complications, and outcomes.
Ann Surg 1997; 226: 248 – 260
- [76] Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA,
Campbell KA, Choti MA
Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other
complications after pancreaticoduodenectomy?
Ann Surg 2000 Sep; 232: 419 – 429
- [77] Yoshimi F, Ono H, Asato Y, Ohta T, Koizumi S, Amemiya R, Hasegawa H
Internal stenting of the hepaticojejunostomy and pancreaticojejunostomy in
patients undergoing pancreatoduodenectomy to promote earlier discharge from
hospital.
Surg Today 1996; 26: 665 - 667

VII. Anhang

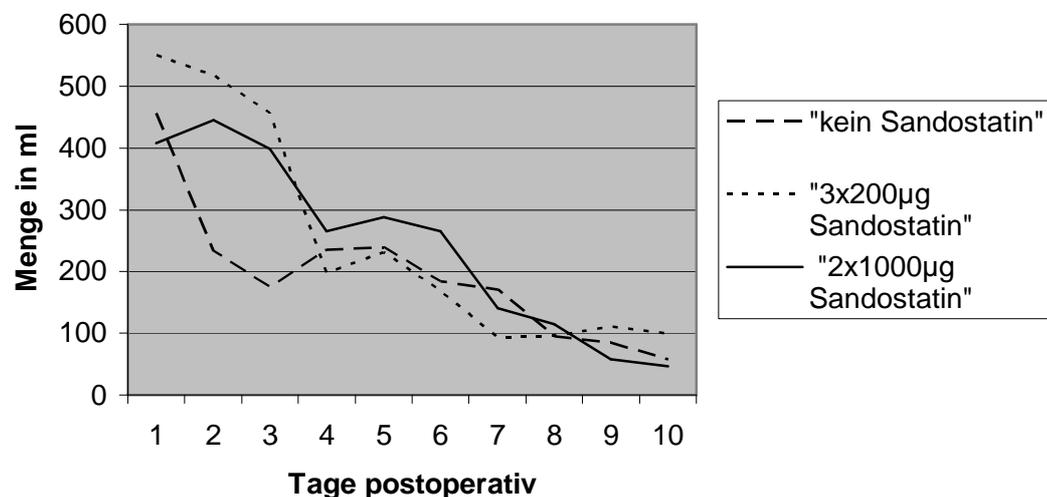
zu IV.1.2 Vergleich der Gruppen

Tabelle: Präoperative Laborparameter

Laborparameter	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert
• Hb [g/dl]	13,9 (± 1,16)	12,66 (± 1,63)	13,06 (± 1,82)	0,186
• Leukozyten [Tausend/ μ l]	6,82 (± 1,69)	8,08 (± 2,88)	7,13 (± 0,88)	0,360
• Thrombozyten [Tausend/ μ l]	288,5 (± 132,4)	387,22 (± 132,65)	304,11 (± 67,83)	0,431
• AP [U/l]	199,18 (± 96,75)	262,67 (± 194,1)	341,22 (± 301,41)	0,330
• GOT [U/l]	84,16 (± 67,87)	100,03 (± 136,19)	119,14 (± 128,52)	0,787
• GPT [U/l]	104,0 (± 82,73)	162,01 (± 198,07)	237,09 (± 304,9)	0,377
• γ -GT [U/l]	408,2 (± 381,07)	889,54 (± 1021,4)	416,73 (± 326,2)	0,238
• Bilirubin [mg/dl]	4,45 (± 5,47)	4,8 (± 4,90)	5,28 (± 5,01)	0,943
• CE [U/l]	5837,17 (± 2901,15)	6869,29 (± 2351,11)	8126,5 (± 1365,54)	0,362
• Amylase [U/l]	68,67 (± 23,5)	64,44 (± 36,75)	129 (± 142,65)	0,227
• Lipase [U/l]	73,3 (± 47,24)	174,89 (± 169,71)	267,83 (± 307,91)	0,132
• Creatinin [mg/dl]	0,77 (± 0,12)	0,71 (± 0,24)	0,81 (± 0,17)	0,526
• CA 19-9 [U/ml]	495,12 (± 1227,34)	1298,88 (± 3395,49)	150,45 (± 138,76)	0,603
• CEA [μ g/l]	6,94 (± 9,14)	4,26 (± 2,89)	2,38 (± 0,75)	0,408

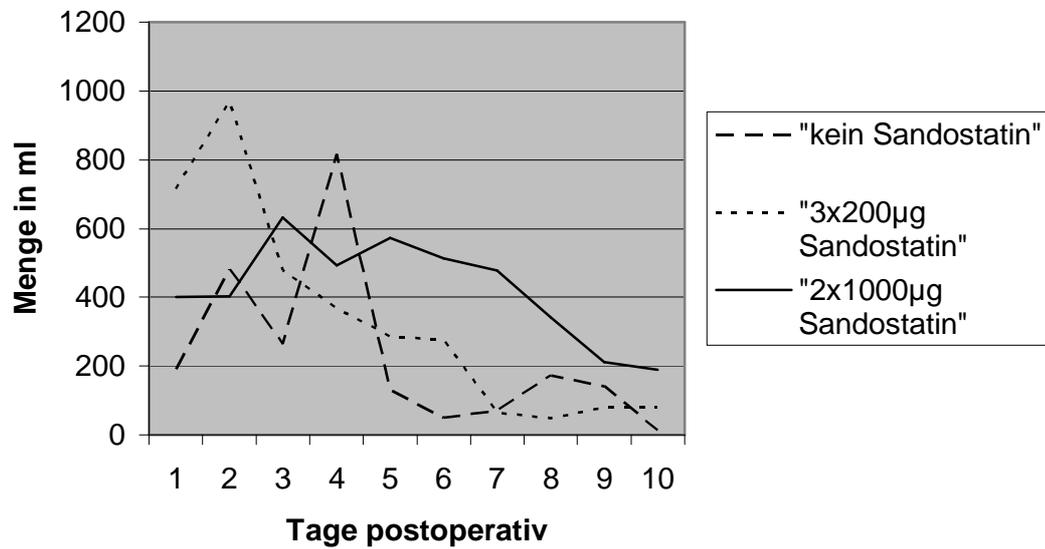
zu IV.1.5.1 Rechte Easy-Flow-Drainage

Diagramm: Sekretionsmenge über die rechte Easy-Flow-Drainage im Verlauf



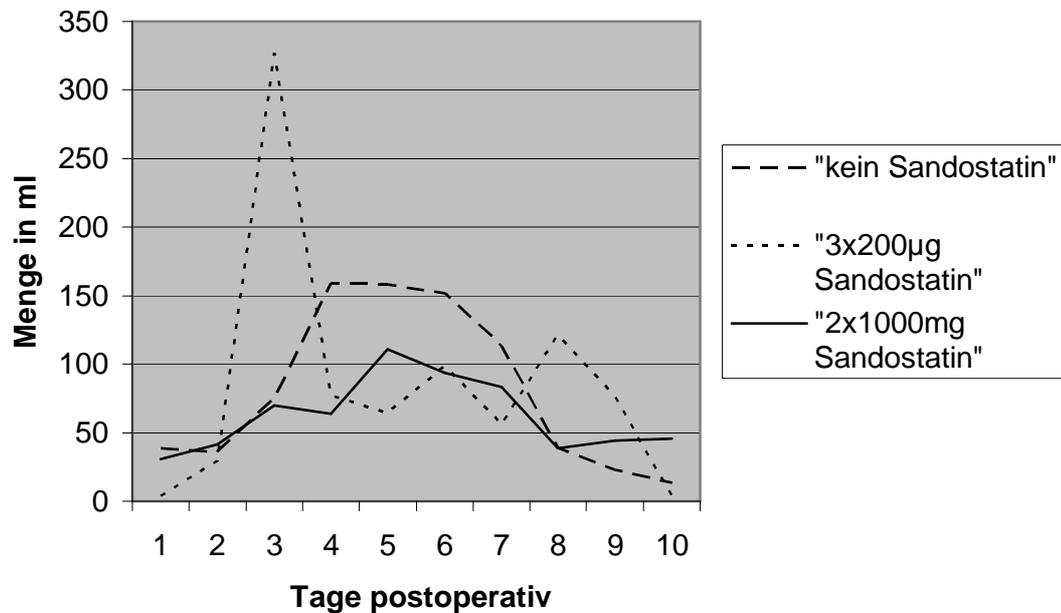
zu IV.1.5.2 Linke Easy-Flow-Drainage

Diagramm: Sekretionsmenge über die linke Easy-Flow-Drainage im Verlauf



zu IV.1.5.3 Gangdrainage

Diagramm: Sekretionsmenge über die Pankreasgangdrainage im Verlauf



zu IV. 2.1 Präoperative Patientendaten

Variable	Daten
Alter	63,9 (39 – 80 / ± 10,2)
Geschlecht	
• männlich	9 / 20 (45%)
• weiblich	11 / 20 (55%)
Vorerkrankungen	
• Bluthochdruck	9 / 20 (45%)
• Diabetes	6 / 20 (30%)
• Choledocho-/-zystolithiasis	6 / 20 (30%)
• kardiale V.	3 / 20 (15%)
• Bewegungs- apparat	3 / 20 (15%)
• Pankreatitis	2 / 20 (10%)

Variable	Daten
präoperative Symptomatik	
• schmerzloser Ikterus	12 / 20 (60%)
• unspezifischer Oberbauchschmerz	6 / 20 (30%)
• B-Symptomatik	5 / 20 (40%)
• patholog. Laborwerte	2 / 20 (40%)
• Zufallsbefund	1 / 20 (5%)

zu V.2.5 Klinische Wertigkeit des Auftretens von Fistel und Insuffizienz

Tabelle: Einteilung in Grad A bis C nach Bassi et al.

	Grad A	Grad B	Grad C
Patient fühlt sich...	gut	meist gut	kränklich / schlecht
Spezifische Behandlung (parenterale Ernährung), Antibiose, enterale Ernährung, Sandostatinanaloga, Drainageinlage	nein	ja / nein	ja
US / CT	-	- / +	+
persistente Sekretion (nach 3 Wochen): mit/ohne liegender EF-Drainage	nein	meistens ja	ja
Re-Operation	nein	nein	ja

Tod in Verbindung mit Fistel	nein	nein	eventuell ja
Zeichen einer Infektion	nein	ja	ja
Sepsis	nein	nein	ja
Wiederaufnahme	nein	ja / nein	ja / nein

zu V.3.2 Überblick über die Studienlage

Tabelle: Studien, die eine signifikante Reduktion der Fistelrate durch den Einsatz von Sandostatin/Octreotiden zeigen

Autor	n =	Behandlung	Morbidität	Fistelrate	Mortalität
Büchler 1992 (25)	246 o: 124 c: 121	Octreotide 100µg/8h für 7 Tage ab >1h präoperativ	o: 32% c: 55% → p < 0,05	o: 18% c: 38% → p < 0,05	o: 3% c: 6% → n.s.
Pederzoli 1994 (78)	252 o: 122 c: 130	Octreotide 100µg/8h für 7 Tage ab >1h präoperativ	o: 16% c: 29% → p < 0,01	o: 9% c: 19% → p < 0,05	o: 3% c: 6% → n.s.
Beguiristatin 1995 (15)	35 o: 21 c: 14	Somatostatin 250µg/h für 7 Tage beginnend postoperativ		o: 10% c: 36% → p < 0,05	ähnlich in beiden Gruppen
Friess 1995 (38)	247 o: 122 c: 125	Octreotide 100µg/8h für 8 Tage ab >1h präoperativ	o: 16% c: 30% → p < 0,007	o: 10% c: 22% → p < 0,05	o: 2% c: 1% → n.s.
Montorsi 1995 (71)	218 o: 111 c: 107	Octreotide 100µg/8h für 7 Tage ab >1h präoperativ	o: 22% c: 36% → p < 0,05	o: 9% c: 20% → p < 0,05	o: 8% c: 6% → n.s.
Briceno Delgado 1998 (21)	34 o: 16 c: 18	Octreotide 100µg/8h für 7 Tage ab >1h präoperativ	o: 12,5% c: 88,9% → p < 0,05	o: 0% c: 28% → p = 0,03	1 Todesfall in der Kontrollgruppe

o: Octreotidgruppe, c: Kontrollgruppe, n.s.: nicht signifikant

Tabelle: Studien, die keinen signifikanten Nachweis einer Reduktion der Fistelrate durch Einsatz von Sandostatin/Octreotiden zeigen

Autor	n =	Behandlung	Morbidität	Fistelrate	Mortalität
Lowy 1997 (67)	110 o: 57 c: 53	Octreotide 150µg/8h für 5 Tage beginnend postoperativ	o: 30% c: 25% → n.s.	o: 12% c: 6% → n.s.	1 Todesfall in der Octreotid-Gruppe
Fourtanier 1998 (37)	230 o: 122 c: 108	Octreotide 100µg/8h für 10 Tage beginnend während der Operation	o: 22% c: 32% → p = 0,08	o: 17% c: 19% → n.s.	o: 12% c: 7% → n.s.
Benedetti 1998	17 o: 10 c: 7	Octreotide 100µg/8h für 5 Tage beginnend präoperativ	o: 0% c: 71% → 0,05	o: 90% c: 86% → n.s.	1 Todesfall in der Kontrollgruppe
Yeo 2000 (108)	211 o: 104 c: 107	Octreotide 250µg/8h für 7 Tage beginnend innerhalb von 2h präoperativ	o: 40% c: 34% → n.s.	o: 11% c: 9% → n.s.	o: 0% c: 1% → n.s.
Sarr 2002 (86)	275 o: 135 c: 140	Vapreotide 0,6mg/12h für 7 Tage beginnend 2h vor Operation	o: 30,4% c: 26,4% → n.s.	o: 24% c: 23% → n.s.	o: 0% c: 1,4% → n.s.

o: Octreotidgruppe, c: Kontrollgruppe, n.s.: nicht signifikant

IX. Abkürzungsverzeichnis und Begriffserläuterungen

- **Aa.:** Arteriae
- **Billroth-II-Resektion:** Magenresektion mit Entfernung des Pylorus u. des präpylorischen Magenanteils unter Blindverschluss des Magen- u. des Duodenalstumpfes, gefolgt von der End-zu-Seit-Vereinigung des Magens mit der antekolisch herangezogenen oberen Jejunumschlinge (= Gastrojejunostomia laterolateralis antecolica anterior) oder mit der retrokolisch hochgezogenen ersten Jejunumschlinge.
- **bzw.:** beziehungsweise
- **ca.:** circa
- **CA 19-9:** Carbohydrate Antigen 19-9 (Tumormarker)
- **CEA:** Carcinoembryonales Antigen (Tumormarker)
- **duodenales C:** anatomische Ausbildung eines dem Buchstaben „C“ ähnlichen Verlaufs des Duodenums
- **Easy-Flow-Drainage:** Kapillardrainage, ein weiches Kunststoffrohr mit längs geripptem oder waschbrettartig geformtem engem Innenlumen
- **En-bloc-Resektion:** erweiterte Radikaloperation eines bösartigen Tumors in einem einzigen Operationsgang; neben dem Tumor werden auch die eventuell mitbefallenen Gewebestrukturen und Organe entfernt.
- **Gamma-GT:** Gamma-Glutamyl-Transferase
- **ggf.:** gegebenenfalls
- **GOT:** Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
- **GPT:** Glutamat-Pyruvat-Transaminase
- **IDDM:** Insulin-abhängiger Diabetes mellitus
- **incl.:** inklusive
- **Klinische Chemie:** beschreibt die analytische Erfassung chemischer Kenngrößen, die sich aus physiologischen oder biochemischen Vorgängen im Körper ergeben. In einem enger gefassten medizinischen Sinne gehört sie zu den Teilgebieten der Laboratoriumsmedizin, wo sie sich mit pathologischen Veränderungen von diagnostischer Relevanz befasst.
-

- **Maxon®**: eingetragener und geschützter Markenname eines spezifischen Fadenmaterials der Firma Syneture
- **Monocryl®**: eingetragener und geschützter Markenname eines spezifischen Fadenmaterials der Firma Ethicon
- **MR-Angiographie**: Magnet-Resonanz-Angiographie
- **Oktapeptid**: achtkettiges Peptid
- **PDS®**: eingetragener und geschützter Markenname eines spezifischen Fadenmaterials der Firma Ethicon
- **Sandostatin®**: eingetragener und geschützter Handelsname der Firma Novartis Oncology Octreotidacetat
- **s.c.**: subkutan
- **sog.**: sogenannt
- **SPSS**: Superior Performing Software System, Statistik-Software
- **sup.**: superior
- **Vv.**: Venae
- **z.B.**: zum Beispiel

Danksagung

Zunächst einmal gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. Professor h.c. A. Thiede für die freundliche Überlassung des Themas der vorliegenden Dissertation.

Besonders zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Professor Dr. med. H.-J. Gassel und insbesondere Herrn Privatdozenten Dr. med. S. Timm für die Betreuung und die Ratschläge während der klinischen Phase sowie für die Begeisterung für das Fach Chirurgie, das sie in mir ausgelöst haben.

Herrn Privatdozenten Dr. med. B. Illert danke ich für die kritische Durchsicht meiner Arbeit.

Vor allem aber danke ich meiner Familie, insbesondere meiner Mutter, für die beständige Unterstützung und das Mut zureden während der gesamten Zeit der Durchführung und vor allem während des Verfassens dieser Arbeit.