



Fakultät für Medizin

Klinikum rechts der Isar  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II  
(Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid)

**Pancreatitis During Oktoberfest Study – PROST:  
Gesundheitsökonomische Aspekte in Diagnostik und Therapie der akuten  
Pankreatitis – eine Multicenterstudie**

Sigrid Ruth Preinfalk

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Wolfgang L. E. Huber

2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 07.05.2019 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.12.2019 angenommen.

## Inhaltverzeichnis

<b>I. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1. Pankreas und Pankreatitis</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Das Pankreas und seine physiologische Funktion</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Pathophysiologie der akuten Pankreatitis</b>	<b>2</b>
<b>1.3 Epidemiologie und Ätiologie der akuten Pankreatitis</b>	<b>4</b>
<b>2. Diagnose der akuten Pankreatitis</b>	<b>6</b>
<b>2.1 Klinische Diagnose</b>	<b>6</b>
<b>2.2 Laborchemische Diagnose</b>	<b>7</b>
<b>2.2.1 Lipase</b>	<b>8</b>
<b>2.2.2 Amylase</b>	<b>8</b>
<b>2.2.3 Trypsinogen 2</b>	<b>9</b>
<b>2.3. Bildgebende Diagnose</b>	<b>9</b>
<b>3. Einschätzung des Schweregrades</b>	<b>10</b>
<b>3.1 Scoring Systeme</b>	<b>11</b>
<b>3.1.1. APACHE II Score</b>	<b>11</b>
<b>3.1.2 Ranson-Score</b>	<b>12</b>
<b>3.1.3 Modifizierter Glasgow-Score</b>	<b>12</b>
<b>3.1.4 BISAP-Score</b>	<b>13</b>
<b>3.1.5 Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS)</b>	<b>14</b>
<b>3.1.6 Computed Tomography Severity Index (CTSI)</b>	<b>14</b>

<b>3.2 Laborparameter</b>	<b>16</b>
<b>3.2.1 Im klinischen Alltag verfügbare Parameter mit prognostischem Nutzen</b>	<b>16</b>
3.2.1.1 C-reaktives Protein	16
3.2.1.2 Hämatokrit	16
3.2.1.3 Harnstoff-N („blood urea nitrogen“ BUN)	17
3.2.1.4 Kreatinin	17
3.2.1.5 Glucose	17
3.2.1.6 Kalzium	18
3.2.1.7 Procalcitonin	18
<b>3.2.2 Im klinischen Alltag nicht verfügbare Parameter</b>	<b>19</b>
<b>3.2.2.1 Parameter mit prognostischem Nutzen</b>	<b>19</b>
3.2.2.1.1 Interleukin-6	19
3.2.2.1.2 Interleukin-8	19
3.2.2.1.3 Tumor-Nekrose-Faktor	19
3.2.2.1.4 Trypsinogen-Aktivierungs-Peptid	20
3.2.2.1.5 Carboxypeptid-Aktivierungs-Peptid	20
3.2.2.1.6 Trypsin-2- $\alpha$ 1 Antitrypsin Komplex	21
<b>3.2.2.2 Parameter bislang ohne gesicherten prognostischen Nutzen</b>	<b>21</b>
3.2.2.2.1 Interleukin-10	21
3.2.2.2.2 Monocyte chemoattractant protein-1	21
3.2.2.2.3 Polymorphonukleäre Elastase	22
3.2.2.2.4 Phospholipase A2 Typ II	22

3.2.2.2.5 Serum-Amyloid-A Proteine	22
3.2.2.2.6 Lipopolysaccharid-Bindungs-Protein	22
4. Therapie der akuten Pankreatitis	23
4.1 Schmerztherapie	23
4.2 Flüssigkeitssubstitution	24
4.3 Ernährung	24
4.4 Prophylaktische Antibiotikatherapie	25
4.5 Endoskopie	26
4.6 Chirurgie	26
II. Zielsetzung der Arbeit	28
III. Material und Methoden	29
1. Studienart	29
2. Population	29
2.1 Beobachtungszeitraum	29
2.2 Beobachtungsraum	29
2.3 Änderung des Beobachtungsraums- und Zeitraums für ökonomische Daten	29
2.4 Einschlusskriterien	30
3. Studienablauf	30
3.1 Meldesystem	30
3.2 Erhebung von Patientendaten	30
3.3 Überprüfung des Patientengutes	30
3.4 Akteneinsicht zur Erfassung des Outcomes	30
3.5 Erweiterter Beobachtungszeitraum zur Erhebung ökonomischer Daten	31

<b>4. Auswertung</b>	<b>31</b>
<b>4.1 Primärer und sekundärer Endpunkt</b>	<b>31</b>
<b>4.2 Statistische Analysen</b>	<b>31</b>
<b>IV. Ergebnisse</b>	<b>33</b>
<b>1. Epidemiologie</b>	<b>33</b>
<b>1.1 Patientengut</b>	<b>33</b>
<b>1.2 Inzidenz der akuten Pankreatitis</b>	<b>33</b>
<b>1.3 Ätiologie der akuten Pankreatitis</b>	<b>34</b>
<b>2. Einflussfaktoren bei verschiedenen Genesen</b>	<b>34</b>
<b>2.1 Einflussfaktoren bei akuter äthyltoxischer Pankreatitis</b>	<b>34</b>
<b>2.2 Einflussfaktoren bei akuter biliärer Pankreatitis</b>	<b>37</b>
<b>3. Einschätzung von Schweregrad und Outcome</b>	<b>38</b>
<b>4. Ökonomische Aspekte der AP</b>	<b>39</b>
<b>4.1 Epidemiologische Daten der Patientengruppe Ö 1-4</b>	<b>39</b>
<b>4.2 Gesamtkosten, sowie deren Zusammensetzung</b>	<b>40</b>
<b>4.3 Kosten für diagnostische und therapeutische Maßnahmen</b>	<b>41</b>
<b>4.4 Fallbeispiel: Extremfall einer schweren akuten Pankreatitis</b>	<b>42</b>
<b>V. Diskussion</b>	<b>44</b>
<b>1. Inzidenz, Ätiologie und Outcome</b>	<b>44</b>
<b>2. ökonomische Aspekte beim Krankheitsbild „akute Pankreatitis“</b>	<b>45</b>
<b>2.1 Liegezeit</b>	<b>45</b>
<b>2.2 Kosten</b>	<b>46</b>

<b>3. Ansätze zur Kostenreduktion</b>	<b>47</b>
<b>3.1 Kostenreduktion durch korrekte Einschätzung des Schweregrads</b>	
<b>der AP</b>	<b>48</b>
<b>3.1.1 Laborparameter zur Einschätzung des Schweregrads</b>	<b>48</b>
<b>3.1.1.1 C-reaktives Protein</b>	<b>48</b>
<b>3.1.1.2 Serum-Harnstoff</b>	<b>49</b>
<b>3.1.1.3 Alkalische Phosphatase</b>	<b>49</b>
<b>3.1.1.4 Kalzium</b>	<b>49</b>
<b>3.1.1.5 Kreatinin</b>	<b>50</b>
<b>3.2 Kostenreduktion durch Beeinflussung des Verlaufs: Unterbrechung</b>	
<b>von SIRS</b>	<b>50</b>
<b>3.2.1 Hydrierung mit Ringer-Lactat-Lösung statt NaCl-Lösung</b>	<b>51</b>
<b>3.2.2 Gabexate Mesilate</b>	<b>51</b>
<b>3.2.3 Somatostatin/Octreotide</b>	<b>52</b>
<b>3.2.4 Antioxidantien</b>	<b>53</b>
<b>3.2.5 Plättchen-aktivierender Faktor Antagonist</b>	<b>53</b>
<b>3.2.6 Carbon Monoxide</b>	<b>54</b>
<b>3.2.7 Rekombinantes humanes aktiviertes Protein C</b>	<b>55</b>
<b>VI Zusammenfassung</b>	<b>56</b>
<b>1. Hintergrund</b>	<b>56</b>
<b>2. Methoden</b>	<b>56</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>56</b>
<b>4. Schlussfolgerung</b>	<b>57</b>

<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>58</b>
<b>Anhang</b>	<b>73</b>
<b>1. Teilnehmende Kliniken</b>	<b>73</b>
<b>2. Patientenfragebogen 1 - Genese der akuten Pankreatitis</b>	<b>74</b>
<b>3. Patientenfragebogen 2 - Verlauf der akuten Pankreatitis</b>	<b>78</b>
<b>4. Charlson Komorbiditätsindex</b>	<b>80</b>
<b>Danksagung</b>	<b>81</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AAP	akute äthyltoxische Pankreatitis
aCAP	aktive Carboxypeptidase B
AP	akute Pankreatitis
aP	alkalische Phosphatase
AP	akute Pankreatitis
APACHE II Score	Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation II Score
ARDS	acute respiratory distress syndrome
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BISAP Score	“Bedside Index for Severity in acute Pancreatitis”-Score
BMI	Body-Mass-Index
BUN	Harnstoff-N (blood urea nitrogen)
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CAPAP	Carboxypeptid-Aktivierungs-Peptid
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
chron.	chronisch
CMV	Cytomegalie Virus
CO	Carbon Monoxide
CORMs	Carbon monoxide releasing molecules
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTSI	Computer Tomography Severity Index
d. h.	das heißt
DHC	Ductus hepaticus communis
DRG	Diagnosis Related Groups
EKG	Elektrokardiographie
ELISA	enzyme-linked immuno sorbent assay
ERC	endoskopische retrograde Cholangiographie
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
etc.	et cetera

evtl.	eventuell
f	weiblich
FNA	Feinnadelaspiration
GCS	Glasgow Coma Scale
GM	Gabexate Mesilate
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
h	Stunden (hours)
HAPS	Harmless Acute Pancreatitis Score
HCT	Hämatokrit
HO1	Hämoxygenase 1
HSV	Herpes Simplex Virus
i. d. R.	in der Regel
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-10	Interleukin-10
IQR	Interquartile range
i. v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
LPB	Lipopolysaccharid-Bindungs-Protein
m	männlich
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1
MCV	mittleres Erythrozyteneinzelvolumen
Mio.	Millionen
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NaCl	Natrium-Chlorid
non-AAP	nicht-äthyltoxische akute Pankreatitis

NPV	negative prädiktiver Wert
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
o. g.	oben genannt
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OP	Operation
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
PaO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PCT	Procalcitonin
PLA <sub>2</sub> II	Phospholipase A <sub>2</sub> Typ II
PNM-Elastase	Polymorphonukleäre Elastase
post-OP	postoperativ
PPV	positiv prädiktiver Wert
pro-CAP	pro-Carboxypeptidase B
PROST	Pancreatitis during Oktoberfest Study
py	pack years
rhAPC	rekombinantes humanes aktiviertes Protein C
ROC-AUC	Receiver Operating Characteristic-Area Under Curve
ROC-Kurve	Receiver Operating Characteristic Kurve
SAA	Serum-Amyloid-A Protein
SAP	schwere akute Pankreatitis
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
TAP	Trypsinogen-aktivierendes Peptid
TNF- $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor $\alpha$
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
vs.	versus
VZV	Varizella Zoster Virus
z. B.	zum Beispiel
ZVD	zentraler Venendruck
$\gamma$ GT	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
€	Euro

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1: Charakteristische Symptome der akuten Pankreatitis</b>	<b>7</b>
<b>Tabelle 2: Berechnung des Ranson-Score</b>	<b>12</b>
<b>Tabelle 3: Modifizierter Glasgow-Score</b>	<b>13</b>
<b>Tabelle 4: Balthazar-Score</b>	<b>15</b>
<b>Tabelle 5: CTSI</b>	<b>15</b>
<b>Tabelle 6: Patienten-Charakteristika P1-P3</b>	<b>33</b>
<b>Tabelle 7: Patienten-Charakteristika: AAP vs. non-AAP</b>	<b>36</b>
<b>Tabelle 8: Patienten-Charakteristika: Biliäre vs. non-biliäre AP</b>	<b>36</b>
<b>Tabelle 9: Kostenaufteilung ohne Liegezeit</b>	<b>41</b>

## Graphikverzeichnis

<b>Graphik 1: Länderspezifische Unterschiede bei biliärer und äthyltoxischer AP</b>	<b>5</b>
<b>Graphik 2: Ätiologie der akuten Pankreatitis bei PROST</b>	<b>34</b>
<b>Graphik 3: Häufigkeit der äthyltoxischen AP innerhalb der Studienperioden P1-P3</b>	<b>35</b>
<b>Graphik 4: ROC- Analyse</b>	
• <b>4A: prädiktiver Wert von chronischem Alkoholkonsum und         chronischem Nikotinabusus für äthyltoxische Genese</b>	<b>37</b>
• <b>4B: prädiktiver Wert von Alter und GPT für biliäre Genese</b>	<b>37</b>
<b>Graphik 5: ROC-Kurve: prädiktiver Wert von BUN, aP und CRP für Tod</b>	<b>38</b>
<b>Graphik 6: Ätiologien der Patientengruppe Ö 1-4</b>	<b>39</b>
<b>Graphik 7: Zusammensetzung der Gesamtkosten</b>	<b>40</b>
<b>Graphik 8: Kostenverteilung der Patienten auf Normalstation ohne Liegezeit</b>	<b>41</b>
<b>Graphik 9: Kostenverteilung der Patienten auf Intensivstation ohne Liegezeit</b>	<b>41</b>
<b>Graphik 10: Kostenzusammensetzung Fallbeispiel</b>	<b>42</b>

## Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1: Langerhans-Insel mit den vier verschiedenen Zelltypen \_\_\_\_\_ 6**

**Abbildung 2: Biochemische Reaktionen bei akuter Pankreatitis \_\_\_\_\_ 4**

# I. Einleitung

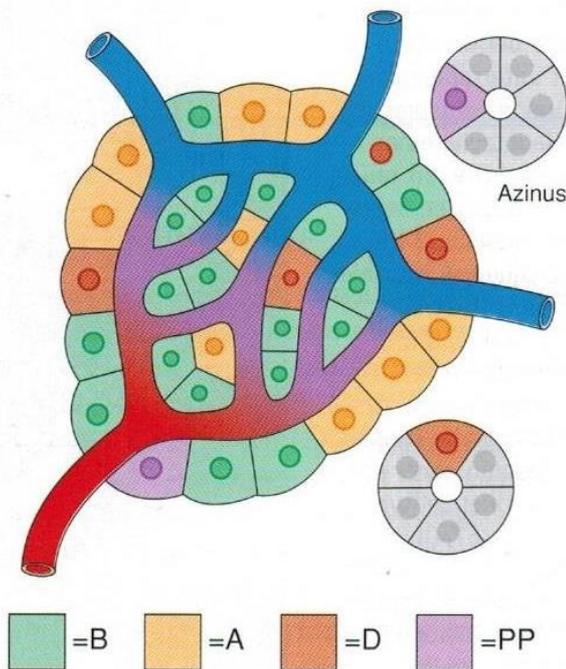
## 1. Pankreas und Pankreatitis

### 1.1 Das Pankreas und seine physiologische Funktion

Das Pankreas (griech.: pánkreas – pán = alles, kreas = Fleisch) ist ein retroperitoneal im Oberbauch liegendes Drüsenorgan. Diese Drüse besitzt sowohl eine endokrine als auch eine exokrine Funktion. Den endokrinen Teil der Bauchspeicheldrüse bilden die Langerhans-Inseln, welche zum ersten Mal 1869 vom 20-jährigen Paul Langerhans im Rahmen seiner Doktorarbeit beschrieben wurden. Die endokrine Funktion wurde 1886 von Minkowski und Mehring entdeckt. Die Zahl der Inseln liegt vermutlich bei 1-2 Millionen. Sie machen ca. 1-3 % der Masse des Pankreasgewebes aus, kommen im Schwanzteil des Pankreas häufiger vor als im Kopfbereich und liegen meist intralobulär (WEL 03).

Die Langerhans-Inseln sind kleine, im Durchmesser oft 100-200 Mikrometer messende Zellansammlungen, die aus 2000-3000 endokrinen Zellen verschiedenen Typs zusammengesetzt sind. Beim Menschen lassen sich 4 Zelltypen unterscheiden (WEL 03) (Abbildung 1):

**Abbildung 1** (FUJ 88): Langerhans-Insel mit den vier verschiedenen Zelltypen



Langerhans- Insel mit den vier verschiedenen Zelltypen und der Mikrozirkulation (Mensch), schematische Darstellung. Rechts oben und unten: Azini mit einzelnen endokrinen Zellen

Die A-Zellen umfassen ca. 20 % der Inselzellen und sind oft in der Peripherie der Langerhans-Inseln v. a. an Kapillarwänden konzentriert (GOM 41). Sie produzieren das Hormon Glukagon, welches durch Förderung des Glykogenabbaus in der Leber den Blutzuckerspiegel erhöht und somit in der Peripherie eine insulinantagonistische Wirkung hat. In den B-Zellen jedoch stimuliert Glukagon die Insulinsekretion (BAND 85).

Die B-Zellen nehmen 60-90 % des Inselzellgewebes ein und sind zentral konzentriert (GOM 41). Sie setzen das Hormon Insulin frei (BAND 85). Dieses wird bei erhöhtem Blutzuckerspiegel ausgeschüttet und senkt diesen. Insgesamt hat Insulin eine anabole Wirkung und führt zur Speicherung von Nährstoffen.

D-Zellen machen nur 10 % der Inselzellen aus und dienen sozusagen als Regulator: D-Zellen bilden Somatostatin, das die Sekretion von Insulin und Glukagon hemmt (WEL 03).

Die kleinste Gruppe der Inselzellen bilden die sogenannten PP-Zellen, die nur 1-2 % der Zellen darstellen. Überwiegend im Pankreaskopf angesiedelt, produzieren sie das pankreatische Polypeptid. Als Funktion dieses Hormons wird eine Hemmung der Sekretion des Pankreas angenommen (WEL 03).

Das exokrine Pankreas ist eine rein seröse Drüse. Es besteht aus tubuloaziniären Endstücken und einem umfangreichen Gangsystem. Es produziert, stimuliert durch das von entero-endokrinen Zellen des Duodenum und Jejunum gebildeten Hormons Cholezystokinin (= Pankreozymin) sowie durch neuronale Steuerung, alle wichtigen Verdauungsenzyme. Die tubuloaziniären Endstücke sezernieren amyolytische (Amylase), lipolytische (Lipase, Phospholipase A, Cholesterinesterase), nukleinsäurespaltende (Ribonuklease, Desoxyribonuklease) und mehrere proteolytische Enzyme. Zu letzteren gehören Endopeptidasen (Trypsin, Chymotrypsin) sowie Exopeptidasen (Carboxypeptidasen, Aminopeptidasen und Elastase) (WEL 03). Da diese Enzyme allesamt für die Verdauung zuständig sind, würden sie ohne einen zuverlässigen Schutz auch das Pankreas verdauen. Dieser Schutz besteht zum einen aus einer Sekretion der Enzyme als inaktive Vorstufen, den sogenannten Zymogenen, die erst im Duodenum durch Enterokinase aktiviert werden; zum anderen werden Proteaseinhibitoren freigesetzt. So wird normalerweise die Selbstverdauung des Pankreas vermieden (WEL 03). Die Ausnahme sind Amylase und Lipase, die bereits in aktiver Form sezerniert werden.

## **1.2 Pathophysiologie der akuten Pankreatitis**

Obwohl man heute viel über die Pathogenese der Pankreatitis weiß, sind einige Details noch immer ungeklärt, und die Reihenfolge der einzelnen Schritte im Krankheitsgeschehen wird kontrovers diskutiert.

Die Pankreatitis ist eine primär abakterielle entzündliche Reaktion der Bauchspeicheldrüse. Hierbei

wird innerhalb kürzester Zeit eine Kaskade von Mediatoren aktiviert. Am Anfang steht die vorzeitige Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin innerhalb der Azinuszelle. Obwohl Marker der Trypsinogen-Aktivierung im Krankheitsverlauf sehr früh erhöht sind, ist nicht bekannt, ob dies Ursache oder Effekt der AP ist (WAN 09).

Mehrere Theorien wollen den Grund dieser vorzeitigen Aktivierung erklären. Unter anderem wurden eine Umwandlung von Trypsinogen zu Trypsin durch die lysosomale Hydrolase Cathepsin B und eine verminderte Aktivität von intrazellulärem Trypsin-Inhibitor als Ursache diskutiert (BAN 06).

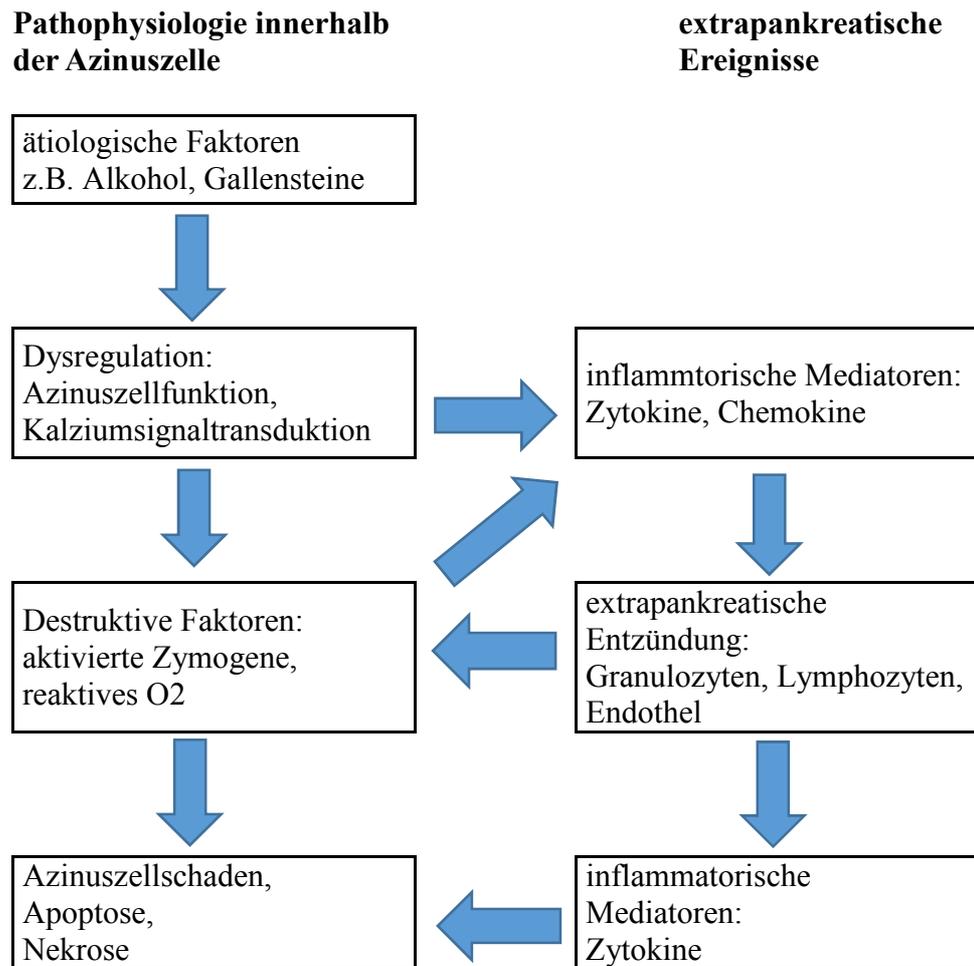
Eine weitere Theorie sieht diese Aktivierung als Folge einer Störung der Kalzium-Signaltransduktion: Trypsin wird nur bei einem hohem Kalzium-Spiegel aktiviert. In der Azinuszelle herrscht normalerweise ein niedriger Kalzium-Spiegel. Wenn Schutzmechanismen der Zelle durch äußere Einflussfaktoren, z. B. erhöhten Alkoholkonsum oder Gangobstruktion, gestört werden und durch, nun offene Kalziumkanäle, Kalzium in die Zelle einströmt, kommt es u. a. zu einer Aktivierung von Trypsin (HAL 04, WHI 04). Allerdings ist wahrscheinlich erst ein mehrere Minuten dauernder Kalziumeinstrom, der auch zur Freisetzung von Zymogenen führt, toxisch für die Azinuszelle (RAR 05).

Was auf alle Fälle nach der Induktion pathophysiologischer Vorgänge innerhalb der Azinuszelle geschieht, ist die Produktion von inflammatorischen Zytokinen, welche nicht nur von angelockten Makrophagen, sondern auch von pankreatischen Azinuszellen als Antwort auf Noxen und Zellschädigung gebildet werden (Abbildung 2).

Außerdem ist Trypsin physiologischer Aktivator der anderen pankreatischen Proenzyme wie Proelastase, Chymotrypsinogen, Procarboxypeptidase, und Prophospholipase A 2. Die Aktivität dieser Enzyme trägt zur Gewebsdestruktion bei (SAN 02).

Es wird eine Entzündungsreaktion mit der Bildung von Akute-Phase-Proteinen ausgelöst. Die lokal ausgelöste Entzündung lockt früh Granulozyten an, welche eine Vielzahl an Proteasen und Phospholipasen beinhalten und die Fähigkeit besitzen, freie Sauerstoffradikale zu produzieren; diese sind schädlich für das Gewebe. In schweren Fällen manifestiert sich die Entzündung systemisch. Es kann zu einem „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS), einer Sepsis oder einem „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) bis hin zum Multiorganversagen kommen (BAN 06). Durch diese Komplikationen stellt die Pankreatitis ein potentiell lebensbedrohliches Krankheitsbild dar. Da dieses häufig fulminant verläuft, ist das Zeitfenster für eine frühzeitige und zielgerichtete Therapie extrem kurz.

**Abbildung 2 ( HAL 04):** Biochemische Reaktionen bei akuter Pankreatitis



### 1.3 Epidemiologie und Ätiologie der akuten Pankreatitis

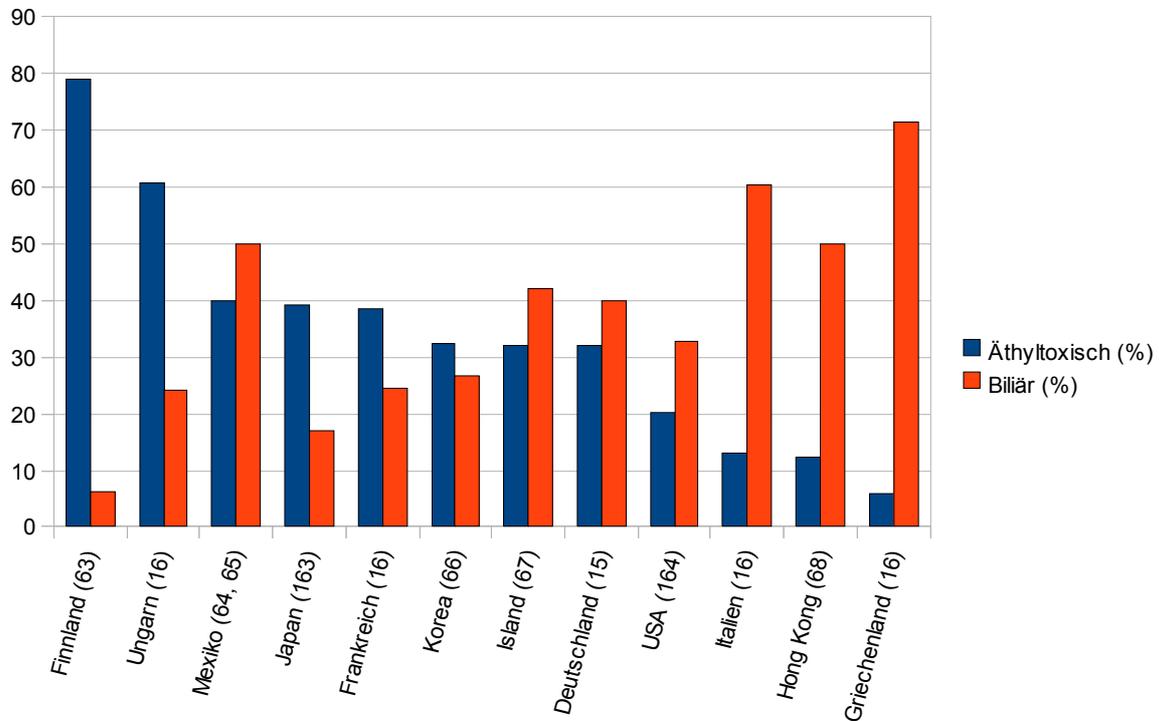
Die Ursachen für eine AP sind vielfältig. Bei 75-85 % der Patienten kann die Genese leicht identifiziert werden (WAN 09). Als häufigste Auslöser gelten in allen Publikationen übereinstimmend Gallensteine und Alkohol. Die Häufigkeiten dieser Ätiologien variieren zwischen verschiedenen Ländern allerdings stark.

In Finnland z. B. liegt die äthyltoxische AP prozentual weit vor der biliären AP. In den Mittelmeerländern hingegen (Italien, Griechenland,) ist die biliäre Pankreatitis häufiger (GUL 02) (Graphik 1). Dies kann wahrscheinlich auf Ernährungs- (z. B. cholesterinreiche Ernährung) und Trinkgewohnheiten (z. B. hochprozentige Getränke) zurückgeführt werden. Bei Betrachtung der Graphik 1 wird klar, dass bezüglich der Ätiologie keinerlei Rückschlüsse von Studienergebnissen anderer Länder auf das eigene Land gezogen werden können.

Auch bei Beobachtung eines bestimmten Kollektivs scheint es jedoch Abweichungen zu geben: Eine retrospektive finnische Studie (RÄT 03) beobachtete für den Zeitraum von 1972-1992 jahreszeitliche Schwankungen der Prävalenz äthyltoxischer Pankreatitiden, während die Prävalenz der biliären

Pankreatitiden keine Schwankungen zeigte. Die Prävalenz der akuten äthyltoxischen Pankreatitiden war in den Sommermonaten korrelierend zum Alkoholkonsum signifikant höher als in den übrigen Monaten. Eine derartige Studie existiert für Deutschland nicht.

**Graphik 1:** Länderspezifische Unterschiede bei biliärer und äthyltoxischer AP



Laut weniger Studien haben Patienten mit einer Mikrolithiasis, d. h. Gallensteinen  $\leq 5$  mm Durchmesser, ein höheres Risiko, eine biliäre Pankreatitis zu entwickeln. Zudem wird ein erweiterter Ductus cysticus ( $>2,5$  mm) als Risikofaktor beschrieben (KEL 84). Alkoholabusus als Ursache ist eher bei Männern als bei Frauen der Grund für eine Pankreatitis. Der Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und AP ist komplex und noch unzureichend erforscht, scheint aber dosisabhängig zu sein.

Andere seltene Ursachen sind metabolische Störungen (z. B. Hypertriglyceridämie (IVA 12), Hyperkalzämie (WAN 09)), virale oder bakterielle Infektionen (Mumps, Coxsackie, Hepatitis B, CMV, HSV, VZV, Mycoplasmen, Salmonella typhi, Leptospiren, Legionellen, Aspergillen, Toxoplasmen, Kryptosporidien (PAR 96)), endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographien (ERCP), Traumen/Operationen, Gangobstruktionen (z. B. aufgrund eines Tumors) (WAN 09) oder Medikamente (z. B. Azathioprin, Mesalazin/ Sulfasalazin, Rifampicin, Sulfonamide, Valproat, Hydrochlorothiazide, Furosemid, Östrogene (LAN 95, DOB 86)). Auch hereditäre Faktoren gewinnen zunehmend die Aufmerksamkeit der Forscher. Folgende Genmutationen sind mit der

Entwicklung einer hereditären AP vergesellschaftet, wobei es für das Auftreten einer Erkrankung wohl noch weitere modifizierende Gene oder Umweltfaktoren braucht (welche dies sind ist allerdings bislang nicht bekannt) (WHI 04a):

- PRSS1: kationisches Trypsinogen-Gen auf dem langen Arm des Chromsoms 7 [7q35]; „gain-of-function“-Mutationen stören möglicherweise die Autolyse von Trypsin und/oder verursachen die vorzeitige Aktivierung von Trypsinogen; die meisten hereditären Pankreatitiden sind mit Mutationen auf diesem Gen assoziiert, welche mit einer hohen Penetranz einhergehen (WHI 04a).
- SPINK I: Serin-Protease-Inhibitor Kazal Typ I; Gen für einen spezifischen Trypsin- Inhibitor, welcher vom Pankreas synthetisiert wird. Durch „loss-of-function“-Mutation kommt es einer vorzeitigen Trypsin-Aktivierung, niedrige Penetranz; Verständnis des genetischen Risikos der Mutation ist begrenzt (evtl. auch nur modifizierendes Gen oder Störfaktor für eine polygenetisch komplexe Eigenschaft) (WHI 04a).
- CFTR: sorgt für korrekte Funktion der sekretorischen Epithelzellen v. a. im Pankreasgang. „loss-of-function“-Mutation, niedrige Penetranz, begrenztes Verständnis des genetischen Risikos bei Mutation (WHI 04a).

Bei einigen Fällen der AP bleibt die Ursache bislang unbekannt, was aufgrund der Komplexität z. B. von genetischen Faktoren sowie der nicht vollständig geklärten Pathophysiologie nicht verwundert.

## **2. Diagnose der akuten Pankreatitis**

Um die Diagnose AP zu stellen, müssen, so der momentane Konsens, zwei der folgenden drei Punkte erfüllt sein (BAN 06):

- für Pankreatitis charakteristische abdominelle Schmerzen
- 3-fach über der Norm erhöhte Serum-Amylase und/oder Lipase
- charakteristische Zeichen einer akuten Pankreatitis im CT

### **2.1 Klinische Diagnose**

Das Leitsymptom der AP ist ein heftiger epigastrischer Schmerz, der gürtelförmig in den Rücken ausstrahlt. Schon innerhalb von 30 Minuten kann das Schmerzmaximum erreicht sein. Der Schmerz ist häufig unerträglich. Charakteristischerweise besteht er für mehr als 24 Stunden ohne Besserung und ist oft assoziiert mit Übelkeit und Erbrechen (BAN 06). Es gibt jedoch kleine Unterschiede in

der Symptomatik zwischen verschiedenen Ätiologien der AP: Bei biliärer Pankreatitis manifestiert sich der Schmerz typischerweise plötzlich, epigastrisch, messerstichartig und kann in den Rücken ausstrahlen. Bei äthyltoxischen, hereditären oder metabolisch verursachten Pankreatitiden kann der Symptombeginn weniger abrupt und der Schmerz schwerer zu lokalisieren sein (WHI 06).

Der Grund dafür, dass es nicht wie bei anderen gastroenterologischen Erkrankungen zum sogenannten „brettharten Abdomen“ kommt, sondern zum charakteristischen „Gummibauch“, ist auf die retroperitoneale Lage des Organs zurückzuführen, wodurch das Peritoneum nicht so sehr gereizt wird. Das Symptom „Gummibauch“ beschreibt die demzufolge nur mäßiggradige Anspannung der Bauchdecke.

**Tabelle 1** (HUB 04): Charakteristische Symptome der akuten Pankreatitis

<u>Symptome der akuten Pankreatitis</u>	
• gürtelförmige Oberbauchschmerzen	90%
• Erbrechen	80%
• paralytischer (Sub)-Ileus	70%
• Fieber	60%
• „Gummibauch“	60%

Selten und prognostisch ungünstig sind die Hautzeichen im Rahmen einer AP, das Cullen-Zeichen und das Grey-Turner-Zeichen. Sie beschreiben livide oder bräunliche Verfärbungen periumbilikal (Cullen-Zeichen) oder in der Flankenregion (Grey-Turner-Zeichen). Diese kommen durch Exsudate aus nekrotischen Arealen des Pankreas entlang des Ligamentum falciforme und in das Retroperitoneum zustande.

## **2.2 Laborchemische Diagnose**

Neben der Klinik sind auch Laborparameter entscheidend bei der Diagnose einer AP. Für die Diagnosestellung unabdingbar sind Serum-Lipase oder Serum-Amylase. Deren Nachweis im Blut spricht für eine Läsion des Pankreas, weswegen diese Proteasen in die Blutbahn gelangen. Es ist für gewöhnlich nicht sinnvoll, beide Serumparameter (Amylase und Lipase) zu bestimmen (BAN 06, YAD 02). Großes Potential scheint zudem die Messung von Trypsinogen 2 zu haben; diese kommt jedoch im klinischen Alltag bislang nicht zum Einsatz.

### **2.2.1 Lipase**

Dieses Enzym wird in den exokrinen Drüsenzellen der Bauchspeicheldrüse synthetisiert und gelangt über den Ductus pancreaticus in das Duodenum. Dort spaltet es die Nahrungsfette in Fettsäuren, Glycerin und Mono- beziehungsweise Diacylglycerine. Diese können dann in Form von Mizellen zusammen mit Hilfe von Gallensalzen in die Enterozyten aufgenommen werden. Normalerweise geht nur ein kleiner Teil (< 1 %) der Pankreas-Lipase ins Blut (TIE 93).

Die Lipase ist ein pankreasspezifischer Parameter, obwohl dieser auch bei anderen intra- und extraabdominellen Pathologien (u. a. Mumps, Lebererkrankungen, akute Cholezystitis, Magenperforation, Darmischämien, Fettembolie, Knochenbrüche, akutes Nierenversagen) erhöht sein kann (YAD 02). Sie gilt momentan als aussagekräftigster Laborparameter in der Diagnosesicherung mit einer Sensitivität von 85-100 % (YAD 02). Bei Erhöhung des Lipase-Wertes über das Dreifache der oberen Norm bei gleichzeitigen typischen abdominellen Beschwerden kann eine AP diagnostiziert werden (BAN 13). Die Lipase kann für 8-14 Tage erhöht bleiben, was auch eine höhere Sensitivität bei später im Krankheitsverlauf stationär aufgenommenen Patienten nach sich zieht als bei schnell abfallenden Parametern (MAT 06). Die Höhe der Serum-Lipase korreliert allerdings nicht mit der Schwere der Erkrankung, da es z. B. bei Totalnekrosen des Pankreas zu einem raschen Abfall der Lipase bis hin zu einer Normalisierung des Wertes kommen kann (LAN 99). Deshalb leistet dieser Laborparameter zwar gute Dienste bei der Diagnosestellung einer akuten Pankreatitis, ist jedoch für die Prognose und als Verlaufsparemeter der Erkrankung nicht sehr nützlich (WER 03).

### **2.2.2 Amylase**

Amylasen sind Enzyme der Speicheldrüsen, die Polysaccharide und Glykosidbindungen spalten. Die Amylase der Bauchspeicheldrüse ist die alpha-Amylase. Diese ist, da sie auch in Mundspeicheldrüsen des menschlichen Körpers vorkommt, nicht spezifisch für das Pankreas. Sie kann auch bei diversen anderen abdominellen Erkrankungen (u. a. Ulkusperforation, Mesenterialischämie, Hepatitis, Appendizitis, Peritonitis, rupturierte Extrauterin gravidität), extraabdominellen Störungen (Speicheldrüsenerkrankungen, Nierenversagen, Ketoazidose, Verbrennungen, zerebrale Traumen, Bulimie, Anorexie), Makroamylasämie, oder medikamenteninduziert erhöht sein (YAD 02). Ein weiterer Nachteil ist, dass eine Hypertriglyceridämie die Amylase-Messung stört und sich somit fälschlicherweise normale Werte ergeben (YAD 02). Auch sind Serum-Amylase Spiegel bei 19-23 % der Fälle bei Aufnahme normal, z. B. aufgrund einer späten Vorstellung im Krankenhaus (Amylase kann rasch abfallen), oder aufgrund exokriner pankreatischer Insuffizienz-z. B. als Folge von chronischem Alkoholabusus (CLA 89).

Bei der akuten Pankreatitis steigt die Serum-Amylase innerhalb der ersten 12 Stunden an. Innerhalb

von 3-5 Tagen können sich schon wieder normale Serumspiegel zeigen, wodurch die Amylase nur für ein kurzes Zeitfenster aussagekräftig ist (REG 08). Wie bei der Lipase gilt, dass bei dreifach über die Norm erhöhten Serum-Spiegeln mit gleichzeitigen typischen abdominellen Beschwerden fast immer von einer akuten Pankreatitis auszugehen ist (BAN 13). Entsprechend der Lipase korreliert die Höhe der Serum-Amylase nicht mit der Schwere der Erkrankung. Auch die Amylase kann nur für die Diagnose der akuten Pankreatitis verwendet werden, ist als Prognose- oder Verlaufsparameter aber nicht hilfreich (WER 03, YAD 02).

### **2.2.3 Trypsinogen 2**

Trypsinogen 2 ist die anionische Form des Enzyms Trypsinogen, dem pro-Enzym des Trypsins. Trypsinogen 2-Spiegel im Serum zeigen einen Übertritt von inaktivierten pro-Enzymen aus geschädigten pankreatischen Azinus-Zellen in die Blutzirkulation an. Bei akuter Pankreatitis steigen sowohl Serum- als auch Urinspiegel von Trypsinogen 2 innerhalb von einigen Stunden auf einen hohen Wert an und fallen innerhalb von 3 Tagen wieder ab (MAT 06). Trypsinogen 2 war in einer Studie CRP überlegen im Hinblick auf die Vorhersage des Schweregrades der AP (LEM 03). Durch die Entwicklung eines Trypsinogen 2-Urin-Stix-Testes mit einer Nachweisgrenze von 50 µg/l ist die Messung des Parameters auch für den klinischen Alltag tauglich und wäre vor allem schnell und kostengünstig durchzuführen (HED 96): Der Test wies in Studien eine hohe Sensitivität (89,6 %-94 %) und Spezifität (85,7 %-95 %) für die Diagnose einer AP auf. Wegen des hohen negativ prädiktiven Wertes (99 %) kann bei negativem Ergebnis eine akute Pankreatitis mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Die Sensitivität des Trypsinogen-2-Stix-Test war dabei vergleichbar oder sogar höher als die der Serum- Lipase bzw. Amylase (CHE 05, KEM 97). Ein Einsatz im klinischen Alltag findet bislang noch nicht statt.

### **2.3 Bildgebende Diagnose**

Bei Aufnahme eines Patienten mit Verdacht auf AP wird üblicherweise auch eine Sonographie des Abdomens durchgeführt. Selten kann das Pankreas zwar so gut eingesehen werden, dass man morphologische Veränderungen erkennen kann, die mit dem Krankheitsbild Pankreatitis korrelieren (diffuse Drüsenvergrößerung, hypoechotisches Gewebe durch Ödem, Aszites). Jedoch dient diese Untersuchung eher der Klärung der Ätiologie, denn der Diagnosestellung (BAN 06); die Sensitivität der Detektion einer Choledocholithiasis liegt nur bei 38 %, bei einer Spezifität von 100 % (VAR 00). Eine Computertomographie mit intravenösem Kontrastmittel ist dann sinnvoll, wenn Zweifel an der Diagnose bestehen oder die Notwendigkeit einer dringlichen Operation vermutet wird. Diese Technik visualisiert durch fehlende Kontrastmittelaufnahme Nekrosen gegenüber kontrastmittelaufnehmendem vitalen Gewebe. Mit ihr kann eine akute Pankreatitis bestätigt und gleichzeitig der

Schweregrad der Erkrankung sowie eventuelle Komplikationen bestimmt werden (Computer-Tomography-Severity-Index CTSI). Eine Kontrastmittel verstärkte CT hat in der Identifizierung von Nekrosen bei AP eine Sensitivität von 85-92 % und eine Spezifität von 95-100 % (PLO 05). Die Untersuchung sollte allerdings Hochrisiko-Patienten vorbehalten sein (Ranson-Score  $\geq 2$ ) da bei leichteren Fällen der AP der Nutzen der Untersuchung sowohl in der frühen als auch in der späten Phase (innerhalb 48h vs. nach 7 Tagen) der AP fraglich ist. Bei Patienten mit einem Ranson-Score  $\geq 2$  oder einer klinischen Verschlechterung während des stationären Aufenthaltes konnte ein prognostischer Nutzen einer Kontrastmittel verstärkten CT belegt werden (MUN 01). Wegen des Risikos einer Kontrastmittelnephropathie sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Prophylaxe (Theophyllin 200mg i. v. 30 min vor Untersuchung, Hydratation) durchgeführt werden (BAG 05, HUB 06). Zusätzlich steht das Kontrastmittel in Verdacht, den Verlauf einer AP aufgrund einer weiteren Verminderung der Mikrozirkulation zu verschlechtern. Die bisherige Studienlage hierzu ist allerdings nicht überzeugend (PLO 05). Eine Alternative stellt hier die Kernspintomographie (MRT) dar. Eine MRT scheint auch ohne Gadolinium eine vergleichbare Aussagekraft wie die kontrastmittelverstärkte CT zu haben. Die MRT hat den Vorteil, dass auch der Gallengang oder pankreatische Hämorrhagien dargestellt werden können. Dies ist für die ätiologische Klärung und für die Einschätzung des weiteren Verlaufs der AP von Bedeutung, denn Patienten mit Hämorrhagien entwickeln sichtbar mehr systemische Komplikationen und bleiben länger im Krankenhaus (STI 07, VIR 07). Einschränkungen ergeben sich durch die Verfügbarkeit und vergleichsweise langen Untersuchungszeiten im Gegensatz zur CT. Auch im Hinblick auf mögliche Interventionen (CT- gesteuerte Drainageanlage oder Punktionen) ist die CT im Alltag praktikabler.

### **3. Einschätzung des Schweregrades**

Folgende Einteilung wird in der Literatur postuliert: Circa 70 %-80 % der akuten Pankreatitiden verlaufen mild und selbstlimitierend und bedürfen nur einer symptomatischen Therapie. Ungefähr 20 %-30 % (BEG 03) der Patienten mit akuter Pankreatitis entwickeln jedoch eine schwere Form der Erkrankung. Der „revised Atlanta-classification“ zufolge lässt sich die Erkrankung in 3 Schweregrade einteilen (BAN 13):

**Milde AP:** kein Organversagen, keine lokalen oder systemischen Komplikationen

**Gemäßigt schwere AP:** vorübergehendes Organversagen oder lokale oder systemische Komplikationen; kein persistierendes Organversagen

**Schwere AP:** persistierendes Organversagen eines oder mehrerer Organe. Diese Patienten weisen in der Regel auch eine oder mehrere lokale Komplikationen auf

Die Gesamtmortalität der akuten Pankreatitis liegt bei annähernd 5 %, wobei die Sterblichkeit bei fehlendem Organversagen 0 %, bei Versagen eines Organes 3 % und bei Multiorganversagen 47 % beträgt (BAN 06). Die Todesfälle binnen der ersten 2 Woche nach Aufnahme ereignen sich normalerweise aufgrund eines Organversagens. Den Sterbefällen jenseits dieses Intervalls liegen eher infizierte Nekrosen oder Komplikationen steriler Nekrosen zugrunde (BAN 06).

Dass eine schwere Pankreatitis vorliegt, zeigt sich in der Regel schon bald nach Krankheitsbeginn. Selten ist eine verzögerte Progression einer milden, hin zu einer schweren Pankreatitis (WER 03).

Höheres Alter (> 55 Jahre), BMI (> 30), Organversagen bei Aufnahme und die Entwicklung eines Pleuraergusses oder pulmonaler Infiltrate sind Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der Erkrankung und sollten bei Aufnahme registriert werden (BAN 06).

Da die schwere AP eine frühzeitige Therapie und intensivmedizinische Überwachung erfordert, ist es wichtig, die seltenen schweren von den häufigen milden Formen zu unterscheiden, um den Patienten einerseits mit allen erforderlichen Maßnahmen vor Organversagen oder sogar vor dem Tod zu bewahren, ihn aber andererseits auch nicht überzuthrapieren.

Dabei sollen einzelne Laborparameter und mehr oder weniger komplexe Scoring-Systeme helfen.

### **3.1 Scoring-Systeme**

#### **3.1.1. APACHE II Score**

Der APACHE II Score (acute physiology, age and chronic Health evaluation II Score) ist ein intensivmedizinischer Score, der erst im Zusammenhang mit der AP benützt wird, seit Larvin und McMahon ihn 1989 erstmals in diesem Rahmen verwendeten. Das Klassifikationssystem verrechnet 12 Akutparameter mit Alterspunkten und Punkten für chronische Vorerkrankungen. Bei mindestens 8 Punkten ist von einer schweren AP auszugehen. Der komplexe Score kann zwar schon bei Aufnahme erhoben werden, doch ist er zu diesem Zeitpunkt wenig aussagekräftig: Der Score unterscheidet zwischen Patienten mit Nekrose/ohne Nekrose oder Tod/Überleben erst nach 48 h signifikant. Die Vorhersage des Todes als Bestimmung des Outcomes mit Hilfe des APACHE II Score gelang bei Khan et al. mit einer Genauigkeit von 75 %, nach 48 Stunden konnte eine Genauigkeit von 93 % erzielt werden (KHA 02). Die Unfähigkeit des Scores, bei Aufnahme einen schweren Verlauf vorherzusagen, wurde auch von Lankisch et al. bestätigt: 28 % der Fälle mit einem Score  $\geq 8$  hatten eine milde AP, 64 % der Fälle mit einem Score  $< 8$  wiesen jedoch eine nekrotisierende AP auf (LAN 02).

Im Rahmen der Bestrebungen der letzten Jahre, einen validen Score zur Einstufung einer AP zu schaffen, wurde von einer Forschungsgruppe der Score auf den APACHE-O-Score erweitert. O steht für obesity (Übergewicht); hierbei wird der BMI ( $< 26 = 0$  Punkte,  $26- 30 = 1$  Punkt,  $> 30 = 2$  Punkte) als bekannter ungünstiger Parameter im Rahmen der AP mit dem klassischen Score verrechnet: Es

konnte die Genauigkeit der Vorhersage eines schweren Verlaufes zwar nur gering gesteigert werden (77-80 % auf 82-85 %), jedoch sollte man diese einfache Maßnahme zur Verbesserung des Vorhersagewertes wahrnehmen (JHO 04).

Limitierend ist die Vielzahl von zur Berechnung benötigten Variablen, welche nicht immer in ihrer Gesamtheit vorliegen, sowie die fehlende Genauigkeit des Scores bei Aufnahme.

### 3.1.2 Ranson-Score

Der Ranson-Score (Tabelle 2) wurde 1974 von John Ranson für die Einschätzung des Schweregrades geschaffen. Das System besteht aus 11 Variablen, von denen 5 bei Aufnahme und 6 nach 48 Stunden erhoben werden. Eine endgültige Prognose ist also erst nach 2 Tagen möglich. Bei  $\geq 3$  Punkten ist von einer schweren AP auszugehen. Munoz-Bongrand et al. beschreiben allerdings schon bei einem Score von  $\geq 2$  einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit schlechtem Outcome (MUN 01). Grundsätzlich gilt, dass die Mortalität bei  $< 3$  Punkten 0-3 %, bei  $\geq 3$  Punkten 11-15 %, und bei  $\geq 6$  Punkten 40 % beträgt (BAN 06). In der Vorhersage von schweren Komplikationen oder Mortalität erreicht der Ranson-Score eine Sensitivität von 65 % und einen NPV von 86-94 %, jedoch einen suboptimalen PPV von 20-63 % (GRA 09).

**Tabelle 2:** Berechnung des Ranson-Score

bei Aufnahme		nach 48 Stunden	
Variable	Punktwürdiger Wert	Variable	Punktwürdiger Wert
Alter	> 55	HCT	Abfall um 10 %
Leukozyten	> 16 G/l	Blutharnstoffstickstoff	Anstieg um 5 mg/dl
Blutzucker	> 200 mg/dl	Basendefizit	> 4 mmol/l
GOT	> 255 U/l	PaO <sub>2</sub>	Abfall auf 60 mmHg
LDH	> 350 U/l	Serum- Calcium	Abfall auf < 2 mmol/l
		Volumendefizit	> 6 l

Limitationen sind hier, dass erst nach 48 Stunden eine Einschätzung getroffen werden kann. Zudem ist eine Bilanzierung über 48 Stunden notwendig, um das Volumendefizit einzuschätzen. Die übrigen Parameter sind jedoch einfach zu bestimmen.

### 3.1.3 Modifizierter Glasgow-Score

Basierend auf dem Ranson-Score wurde der Glasgow-Score (Tabelle 3) 1985 von Imrie et al. entwickelt. Zuerst bestand er aus 9 Variablen, wurde aber dann modifiziert: Es wurden 2 Variablen zusammengefasst, indem nur noch entweder GOT oder GPT notwendig war, aber nicht mehr beide

Parameter. Die 8 Variablen sind einfach zu bestimmen, erst nach 48 Stunden sind jedoch alle Parameter erfasst. Bei 3 oder mehr Punkten ist von einer schweren AP auszugehen. Die Sensitivität hierfür beträgt 94 %, die Spezifität liegt bei 28 % und der NPV bei 96-100 % (GRA 09).

**Tabelle 3:** Modifizierter Glasgow-Score

Glasgow-Score	
Variable	Punktwürdiger Wert
Leukozyten	> 15 G/l
Blutzucker	> 180 mg/dl
GOT oder GPT	> 100 U/l
Harnstoff	> 16 mmol/l
Calcium	< 2 mmol/l
Albumin	< 32 g/l
LDH	> 600 U/l
PaO <sub>2</sub>	< 60mmHg

### 3.1.4 BISAP-Score

Da bei den oben genannten Scores eine Risikostratifizierung erst nach 48 h möglich ist, und oft aufgrund der vielen Variablen nicht alle notwendigen Parameter für die Bestimmung der Punktezahl verfügbar sind, wurde von Wu et al. 2008 ein neuer Score publiziert, der „Bedside Index for Severity in acute Pancreatitis“-Score, kurz BISAP (WU 08).

Dieser umfasst 5 Variablen, welche bereits innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme erhoben werden können; jede erfüllte Variable ergibt einen Punkt:

- Serum-Harnstoff: > 25 mg/dl
- Beeinträchtigung der kognitiven Funktion (Desorientierung, Lethargie, Somnolenz, Koma oder Stupor)
- SIRS (definiert als 2 oder mehr der folgenden Werte: Temperatur < 36 oder > 38°C; Atemfrequenz > 20/min oder PaCO<sub>2</sub> < 32mmHg; Puls > 90/min; Leukozyten < 4000 oder > 12000/mm<sup>3</sup> oder > 10% Unreife)
- Alter > 60 Jahre
- Pleuraerguss (CT, Röntgen, Sonographie)

Die Vorhersagekraft des Scores bezüglich Mortalität und Entwicklung von Organversagen und Nekrosen wurde in weiteren Studien überprüft. Als optimale Sensitivitäts- und Spezifitätsschwelle für Mortalität wurde ein Grenzwert von 3 Punkten ermittelt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen ansteigendem BISAP-Score und Mortalität ( $p < 0.0001$  (SIN 09),  $p < 0,001$

(CHO 13)). Die Mortalität in der Gruppe der Patienten mit einem BISAP-Score  $\geq 3$  betrug 18 %, verglichen mit 1 % Mortalität bei der Gruppe Patienten, die einen BISAP-Score von  $< 3$  Punkten ( $p = 0,0001$ ).

Ein BISAP Score von  $\geq 3$  wies eine Sensitivität von 71 %, eine Spezifität von 83 %, einen PPV von 17,5 % sowie einen NPV von 99,2 % in der Vorhersage der Mortalität auf (SIN 09).

Auch zur Vorhersage von Organversagen und Nekrosen eignete sich der Score: Mit  $\geq 3$  Punkten war die Wahrscheinlichkeit, ein persistierendes Organversagen zu entwickeln, 13-mal höher als bei einem Score  $< 3$ ; zudem entwickelten die Patienten mit einem Score  $\geq 3$  fast 4-mal häufiger Pankreasnekrosen als Patienten mit einem Score  $< 3$  ( $p = 0,0001$ ) (SIN 09).

In der Genauigkeit der Vorhersage des Verlaufes ergab sich im Vergleich des BISAP-Score mit dem APACHE II Score kein signifikanter Unterschied (WU 08).

### **3.1.5 Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS)**

Der HAPS wurde 2009 von Lankisch et al. publiziert und dient der Identifizierung milder Verläufe einer AP. Folgende Parameter sind bei der Erhebung vonnöten:

- klinische Zeichen der Peritonitis
- Serum-Kreatinin
- Hämatokrit (Normwert: ♂  $\leq 40$  %, ♀  $\leq 39,6$  %)

Wenn keine Peritonitis vorliegt und die Serumparameter normwertig sind, kann ein harmloser Verlauf mit einer Spezifität von 96,3-97 % und einem PPV von 98,0-98,7 % vorhergesagt werden (LAN 09a, OSK 11).

Aufgrund der wenigen und vor allem einfach zu erhebenden Variablen ist eine Einschätzung bereits innerhalb der ersten Stunden nach Aufnahme möglich.

### **3.1.6 Computed Tomography Severity Index (CTSI)**

Der Balthazar-Score wurde 1985 entwickelt. In diesem System werden Patienten, bezogen auf die in der CT festgestellten Veränderungen im pankreatischen und peripankreatischen Gewebe, in 5 Grade (A-E) unterteilt (BAL 85); 1990 wurde dieser Score von Balthazar et al. selbst modifiziert zum Computed Tomography Severity Index. Hier fließt zusätzlich das Ausmaß der Nekrose in die Bewertung ein (BAL 90). Die maximale Punktezahl beträgt 10 Punkte. Bei einem CTSI  $> 5$  ist von einer schweren AP auszugehen.

Simchuk et al. (SIM 00) fanden bei Patienten mit einem CTSI  $> 5$  eine 8-mal höhere Wahrscheinlichkeit an der AP zu versterben, eine 17-mal höhere Wahrscheinlichkeit für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt sowie eine 10-mal höhere Wahrscheinlichkeit, sich einer Nekrosektomie unterziehen zu müssen, verglichen mit einem CTSI  $\leq 5$ .

**Tabelle 4 (PHI 14): Balthazar-Score**

<b>Balthazar Score</b>	
A	normales Pankreas
B	Fokale oder diffuse Schwellung des Pankreas
C	Veränderungen, die mit peripankreatischer Entzündung assoziiert sind
D	einzelne Flüssigkeitsansammlungen
E	2 oder mehr Flüssigkeitsansammlungen und/oder Luft im Pankreas oder innerhalb der peripankreatischen Entzündungsreaktion

**Tabelle 5 (nach PHI 14): CTSI**

<b>Computed Tomography Severity Index</b>	
<b>Ausmaß der Nekrose</b>	<b>Punkte (Max. 10)</b>
keine Nekrose	0
Nekrose < 30 %	2
30 % - 50 % Nekrose	4
Nekrose > 50 %	6
<b>+</b>	
Balthazar-Score	
A	0
B	1
C	2
D	3
E	4

Eine Computertomographie sollte jedoch Patienten mit einem Ranson-Score > 2 oder mit klinischer Verschlechterung vorbehalten sein, da diese Bildgebung bei leichteren Fällen wenig Nutzen bringt (MUN 01).

Neben diesen beiden radiologischen Scores sind diverse andere auf Bildgebung beruhende Scores entwickelt worden, z. B. Pancreatic Size Index (PSI), Mesenteric Edema and Peritoneal Fluid Score (MOP), Extrapancreatic Score (EP), Extrapancreatic Inflammation on CT Score (EPIC), modified CTSI (MCTSI) und MR Severity Index (MRSI). Keiner dieser Scores war bislang jedoch den klinischen Scores überlegen (PHI 14).

Die Hauptaufgabe der Risikoabschätzung ist es, Patienten mit einem hohen Sterblichkeitsrisiko rechtzeitig zu erfassen. Zusammenfassend zeigt sich aber leider, dass keiner der Scores ideal ist: Die klinischen Scores bieten zwar einen hohen NPV, weisen jedoch durchweg einen schlechten PPV auf. Die Bildgebung bietet nur für einen Teil der Patienten einen prognostischen Wert.

## **3.2 Laborparameter**

Eine Vielzahl von Laborparametern ist Gegenstand der Forschung. Ein idealer Parameter sollte den Schweregrad einer AP früh und korrekt vorhersagen und im späten Stadium das Auftreten von Komplikationen, wie z. B. infizierte Nekrose, anzeigen. Zudem sollte er schnell, einfach und kostengünstig zu bestimmen sein.

### **3.2.1 Im klinischen Alltag verfügbare Parameter mit prognostischem Nutzen**

#### **3.2.1.1 C-reaktives Protein**

Der am intensivsten erforschte Parameter ist das CRP. Die Messung ist billig, überall verfügbar und einfach und schnell durchzuführen. Bei der Differenzierung zwischen milder und schwerer AP sowie für das Verlaufsmonitoring ist es zumindest nach 36 Stunden von hohem Wert. Daher gilt die CRP-Bestimmung bislang als Goldstandard.

CRP ist ein Akute-Phase-Protein, dessen Produktion in den Hepatozyten durch Interleukin 1 und 6 induziert wird. Aufgrund dessen erreicht dieser Parameter seine maximale Serumkonzentration später als die Interleukine, i. d. R. nach 36-72 Stunden (BAN 06). Der Parameter ist unspezifisch und bei verschiedensten Entzündungsprozessen erhöht. Trotzdem gelingt mit Hilfe von CRP eine Unterscheidung zwischen milder und schwerer AP: Ein Plasma-Spiegel > 150 mg/l innerhalb der ersten 72 Stunden korreliert mit dem Vorhandensein von Nekrosen mit einer Sensitivität und Spezifität von über 80 % (BAN 06).

#### **3.2.1.2 Hämatokrit**

Auch der Hämatokrit als Indikator der Hämokonzentration ist ein viel untersuchter Parameter. Durch die Entzündungsreaktion bei AP kommt es zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität, was eine verstärkte Verschiebung von intravaskulärer Flüssigkeit in den extravaskulären Raum zur Folge hat. Der Flüssigkeitsverlust senkt den Perfusionsdruck im Pankreas signifikant, woraus eine Störung der Mikrozirkulation resultiert. Dies führt schließlich zu pankreatischen Nekrosen. Deshalb kam man zu der Annahme, dass die Hämokonzentration, welche aus dem Flüssigkeitsverlust in den Extravasalraum resultiert, mit dem Schweregrad der AP assoziiert ist. Patienten mit einem HCT von > 44,8 %, bei Aufnahme, entwickelten in einer Studie mit einer 11-mal höheren Wahrscheinlichkeit pankreatische Nekrosen als Patienten unterhalb dieses Grenzwertes (MUD 09).

Ein HCT von > 43 % beim Mann und > 39,6 % bei der Frau konnte bei Lankisch et al. mit einer Sensitivität von 74 % und einem NPV von 88 % zwischen interstitieller und nekrotisierender AP unterscheiden und korrelierte signifikant mit dem komplizierteren Balthazar-Score; allerdings ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen dem HCT und Organversagen oder Mortalität (LAN 01). Die Spezifität (45 %) und der PPV (24 %) erwiesen sich jedoch als niedrig. Dass sich der Wert

des HCT bei der Vorhersage einer schweren AP v. a. durch seinen hohen NPV auszeichnet konnte von Remes-Troche et al. bestätigt werden (REM 05). Über die Aussagekraft eines HCT-Abfalls innerhalb der ersten 24 Stunden, bezüglich der Verbesserung der Vorhersage des Krankheitsverlaufes, besteht laut Studienlage bislang Uneinigkeit (GAN 04, BRO 00).

Der HCT hat aufgrund seines hohen NPV seinen Wert im Ausschluss eines schweren Verlaufes und sollte aufgrund der einfachen und kostengünstigen Messung unbedingt bestimmt werden.

### **3.2.1.3 Harnstoff-N („blood urea nitrogen“ BUN)**

Bereits seit 40 Jahren ist BUN eine Variable des Ranson-Scores und auch im BISAP-Score kommt dieser Parameter zur Anwendung. Mit BUN wird die im Serum vorhandene Konzentration von Harnstoff gebundenem Stickstoff gemessen, einem Abbauprodukt des Proteinstoffwechsels. Die Konzentration ist u. a. erhöht bei Nierenversagen, Hypovolämie, Schock und Hyperkatabolismus.

Sowohl erhöhtes BUN bei Aufnahme als auch eine BUN-Erhöhung im weiteren Verlauf der Erkrankung sind ein guter Prädiktor für Mortalität (WU 09, FAI 10).

### **3.2.1.4 Kreatinin**

Akute Abweichungen vom Kreatinin-Normwert können auf eine intravaskuläre Hypovolämie hinweisen. Ein erhöhtes Kreatinin korrelierte in Studien signifikant mit einer erhöhten Mortalität (BLU 01, LIP 13). Zudem ist Kreatinin auch ein sehr guter Parameter bei der Vorhersage von Pankreasnekrosen (MUD 09, LIP13).

### **3.2.1.5 Glucose**

Ein möglicher Grund für die Hyperglykämie bei AP ist ein schwerer Inselzellschaden oder eine Inselzellfunktion im Rahmen der Entzündung. Bei Lankisch et al. (LAN 01a) wurde für eine erhöhte Serum-Glucose ( $> 125$  mg/dl) eine hohe Sensitivität von 83 % für das Erkennen von Pankreasnekrosen beschrieben. Zusätzlich ergab sich diesbezüglich ein hoher NPV von 92 %, bei niedriger Spezifität und niedrigem PPV. Meek et al. bestätigte die Aussagekraft einer Hyperglykämie ( $> 150$  mg/dl) mit einer Sensitivität von 82 %, einer Spezifität von 85 % sowie mit einem NPV von 97 % für die Entwicklung schwerer Komplikationen, und übertraf damit als alleiniger Vorhersageparameter APACHE II  $\geq 5$  und Ranson oder Imrie-Score  $\geq 3$ : Patienten mit einer Glucose von 150 mg/dl oder mehr bei Aufnahme hatten eine Komplikationsrate von 45 %; bei Patienten ohne erhöhte Aufnahme-glucose lag diese nur bei 3 % (MEE 00).

### **3.2.1.6 Kalzium**

Als prognostisch ungünstig gilt auch eine Hypokalzämie von  $< 2$  mmol/l (HUB 07). Bei der Messung von Kalzium muss bedacht werden, dass ca. 50 % des zirkulierenden Serum-Kalziums an Proteine, davon ca. 80 % an Albumin gebunden sind. Daher ist der häufigste Grund für eine Hypokalzämie eine Hypalbuminämie (IMR 76). In einer diesbezüglichen Studie wurde Serumkalzium verglichen mit den Kalziumwerten, nachdem diese um das korrespondierende Albumin korrigiert worden waren (dies geschah mit der Formel:  $[(47 - \text{Alb.}) \times 0.0194] + \text{Ca}$ ). Es befanden sich bei der Messung des unkorrigierten Wertes 64,4 % aller Patienten im hypokalzämischen Bereich, jedoch nur 10,9 % aller Patienten, wenn der korrigierte Wert verwendet wurde (IMR 76). Ob dieses Wissen jedoch eine Rolle spielt ist jedoch fraglich: Pokharel et al. beschreiben sowohl das gesamt gemessene Kalzium als auch das korrigierte Kalzium als gute Prädiktoren des Schweregrades; in dieser kleinen Studie erwies sich der unkorrigierte Kalziumwert sogar als besser (POK 17).

### **3.2.1.7 Procalcitonin**

PCT, ein inaktives pro-Peptid des biologisch aktiven Hormons Calcitonin, wird von Hepatozyten, peripheren Monozyten und C-Zellen der Schilddrüse freigesetzt. Erstmals beschrieben 1993 (RAU 04), wird es seitdem auch im Zusammenhang mit AP intensiv erforscht. PCT ist ein unspezifischer Marker für Bakterien- und Pilz-Infektionen und gibt keine Information über den Ursprung der Infektion. In Bezug auf die Diagnose einer infizierten Nekrose bei AP könnte PCT die FNA ablösen, die in den vergangenen Jahrzehnten die einzige Möglichkeit der frühen und korrekten Identifikation dieser Komplikation war. PCT wird in den Studien einstimmig als hervorragender Prädiktor für die Entwicklung einer infizierten Nekrose beschrieben (RAU 04, DAM 06). In einem Vergleich mehrerer Publikationen lag die gepoolte Sensitivität von Serum-PCT für die Vorhersage einer schweren AP bei 72%, die Spezifität bei 86 %; für die Vorhersage einer infizierten pankreatischen Nekrose lag die gepoolte Sensitivität bei 80 % und die Spezifität bei 91 % (MOD 09). Rau et al. berichteten zudem von einer Überlegenheit des PCT gegenüber CRP bei der Identifizierung der Hauptkomplikationen der AP, infizierte Nekrose - und damit assoziiertem MODS - und Tod (RAU 07). Ein entscheidender Vorteil von PCT gegenüber anderen potentiellen Parametern ist die Existenz eines semiquantitativen Streifen-Tests. Mit diesem Test kann ein Ergebnis nach 30 Minuten abgelesen werden: Eine Studie beschrieb für die Vorhersage einer schweren AP 24 h nach Aufnahme eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 84 %, was die Qualität von CRP, APACHE- und Ranson-Score übertraf; der NPV war mit 97 % hoch. Des Weiteren ergab sich für die Identifikation von Patienten, die im Folgenden ein Organversagen entwickelten, eine Sensitivität von 86 % bei Aufnahme und 95 % nach 24 h (KYL 01). Aufgrund der Eigenschaften von PCT bei AP und des Vorhandensein eines Schnelltests würde es sich lohnen, diesen Parameter im klinischen Alltag zu bestimmen

### **3.2.2. Im klinischen Alltag nicht verfügbare Parameter**

#### **3.2.2.1 Parameter mit prognostischem Nutzen**

##### **3.2.2.1.1 Interleukin-6**

IL-6 wird von Makrophagen freigesetzt und erreicht seinen maximalen Spiegel bereits 24-48 Stunden vor dem CRP. Es ist der wichtigste und erste Stimulus für die Synthese von Akute-Phase-Proteinen in der Leber. Viele Studien haben gezeigt, dass dieses pro-inflammatorische Zytokin bei komplizierten Verläufen der AP stark erhöht ist und, solange eine Komplikation persistent ist, auch erhöht bleibt (RAU 04). IL-6 ist laut Studienlage ein früher und hervorragender Parameter zur Vorhersage des Schweregrads der AP (WER 03, SAT 07, PAP 08) und erreicht hier eine Sensitivität von 89-100 % (PAP 08). Allerdings hat IL-6, wie alle Interleukine, eine sehr kurze Halbwertszeit, sodass es zwar für die Einschätzung der Erkrankung zu Beginn, jedoch nicht zum Monitoring des Verlaufs verwendet werden kann (WER 03). Die Messung von IL-6 im Serum kann mittels eines Schnelltests durchgeführt werden, für den klinischen Alltag ist dieser aber bisher leider zu teuer (LEM 05).

##### **3.2.2.1.2 Interleukin-8**

Auch IL-8 ist ein pro-inflammatorisches Zytokin, dessen Zielzellen die Neutrophilen sind. Diese werden von IL-8 aktiviert, was die Freisetzung von Enzymen wie z. B. neutrophiler Elastase anregt und die Produktion von freien Sauerstoffradikalen fördert. Dies trägt zur weiteren Zellzerstörung bei. IL-8 ist sogar noch früher messbar als IL-6 (LEM 05). Wie IL-6 korreliert auch IL-8 mit dem Schweregrad der Erkrankung (LEM 05). Bei Patienten mit nekrotisierender AP, welche im späteren Stadium der Erkrankung ein septisches Multiorganversagen entwickeln, ist IL-8 auch zum Monitoring dieser Komplikation von Bedeutung (RAU 04). Die Messung dieses Parameters ist für den klinischen Alltag jedoch zu teuer (RAU 04).

##### **3.2.2.1.3 Tumor-Nekrose-Faktor**

TNF- $\alpha$  wird vor allem von Makrophagen, aber auch anderen Immunzellen freigesetzt und zählt ebenfalls zur Gruppe der pro-inflammatorischen Zytokine. Es hat eine sehr kurze Halbwertszeit von weniger als 20 Minuten, sodass die Messung dieses Zytokins schwierig ist (RAU 04). In einer indischen Studie war TNF- $\alpha$  am 3. Tag nach Aufnahme nur bei 30 % der Patienten messbar (SAT 07). Wesentlich stabiler und damit leichter zu messen ist der lösliche TNF- $\alpha$ -Rezeptor-Komplex, eine Verbindung von TNF- $\alpha$  und der Zielzelle. Übersichtsarbeiten beschreiben, dass eine Differenzierung zwischen milder und schwerer AP, sowie zwischen dem Vorhandensein oder der Abwesenheit von Pankreatitis-assoziiertem Organversagen mittels TNF- $\alpha$ , bzw. TNF- $\alpha$ -Rezeptor-Komplex, möglich ist (RAU 04, PAP 08). Der Parameter kann im klinischen Alltag bisher nicht bestimmt werden.

Weiterhin zu erwähnen ist der prognostische Nutzen von Parametern der Proteaseaktivierung. Diese gehen mit der Aktivierung von Trypsinogen und anderen pankreatischen Vorläuferenzymen einher. Es sind insbesondere das Trypsinogen-aktivierende Peptid (TAP) im Urin und das Carboxypeptid-Aktivierungs-Peptid (CAPAP) sowie der Trypsin-alpha-Protease-Inhibitor-Komplex.

#### **3.2.2.1.4 Trypsinogen-Aktivierungs-Peptid**

Das TAP ist ein kleines Peptid, das bei der Aktivierung von Trypsinogen von dessen Amino-Ende abgespalten wird. TAP gilt als krankheitsspezifisch und ist sowohl im Serum als auch im Urin nachweisbar. In Multicenterstudien wurde gezeigt, dass die Vorhersage einer schweren AP mittels TAP-Messung im Urin möglich ist; die Sensitivität und Spezifität variierten allerdings (100 % vs. 58-62 %; 85 % vs. 72 %) (RAU 04). Eine Überlegenheit der TAP-Messung gegenüber den klinischen Scoring-Systemen, bzgl. der Genauigkeit bei der Vorhersage eines schweren Verlaufes, konnte bislang nicht festgestellt werden. 24 und 48 Stunden nach Symptombeginn kann TAP im Urin jedoch zwischen einer schweren und einer milden AP unterscheiden, was mit einer CRP-Messung erst nach 48 Stunden möglich ist (YAD 02). Durch die frühe, fast explosionsartige Freisetzung und den darauffolgenden raschen Abfall ist eine Unterscheidung zwischen milder und schwerer AP schon nach 72 Stunden nicht mehr möglich. Deswegen ist TAP für das Verlaufsmonitoring nicht brauchbar (RAU 04). TAP kann bisher allerdings nur mit einem ELISA-Test gemessen werden, weswegen der Parameter für die klinische Routine bislang nicht brauchbar ist (RAU 04).

#### **3.2.2.1.5 Carboxypeptid-Aktivierungs-Peptid**

Durch Trypsin wird die pro-Carboxypeptidase B (pro-CAP) in die aktive Carboxypeptidase B (aCAP) (Exoprotease der Azinuszellen) und das Carboxypeptid-Aktivierungs-Peptid (CAPAP) gespalten. Während pro-CAP und aCAP keinen relevanten prognostischen Nutzen bei AP zu haben scheinen (REG 08), korreliert CAPAP mit dem Schweregrad der Erkrankung (REG 08, RAU 04, HJA 09). Hjalmarsson et al. zeigten, dass innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn die CAPAP-Messung im Serum nützlicher zur Differenzierung zwischen einer schweren und einer milden AP ist, als die CAPAP-Bestimmung im Urin. Mit der Messung von CAPAP im Urin konnte erst ab 24 Stunden nach Symptombeginn zwischen schwerer und milder AP unterschieden werden (HJA 09). Ähnlich wie bei TAP sinken auch die CAPAP-Spiegel sehr schnell ab, was einen Nutzen für die Verlaufskontrolle nicht möglich macht (RAU 04). Auch dieser Parameter ist aufgrund der Messmethode (Radio-Immun-Test) momentan nicht für die tägliche Routine verfügbar (RAU 04).

### **3.2.2.1.6 Trypsin-2- $\alpha$ 1-Antitrypsin-Komplex**

Trypsin wird im Blut durch  $\alpha$ 1-Antitrypsin inhibiert. Wenn die inhibitorische Kapazität ausgeschöpft ist, könnte Trypsin andere pankreatische Enzyme aktivieren und so zu einem schweren Verlauf führen. Der Komplex aus Trypsin und  $\alpha$ 1-Antitrypsin wird durch Immunfluoreszenzmessung mit monoklonalen Antikörpern gemessen. Mit der Messung kann zwischen AP und einer extrapancreatischen Erkrankung differenziert werden, was z. B. mit der Messung von CRP nicht gelingt; zudem übertrifft der Test bei der Vorhersage eines schweren Verlaufes CRP, Amylase, Lipase und Trypsinogen 2 (HED 96, HED 01). Aufgrund der Messmethode ist der Parameter für den klinischen Alltag momentan jedoch nicht tauglich.

### **3.2.2.2 Parameter bislang ohne gesicherten prognostischen Nutzen**

Weiterhin erwähnt seien folgende Parameter, für die aufgrund der aktuellen Studienlage kein prognostischer Nutzen postuliert werden kann:

#### **3.2.2.2.1 Interleukin-10**

Interleukin-10, ein Zytokin das die Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine durch Makrophagen inhibiert, konnte bei Mentula et al Organversagen vorhersagen. Diese Eigenschaft konnte durch eine Kombination von IL-10 und Kalzium sogar noch verbessert werden (PPV 56 %, NPV 99%); 24 Stunden nach Symptombeginn wies IL-10 allerdings keinen Vorteil mehr gegenüber anderen Markern auf (MEN 05).

#### **3.2.2.2.2 Monocyte chemoattractant protein-1**

Ein weiteres Chemokin ist das „monocyte chemoattractant protein-1“ (MCP-1), welches früh im Entzündungsprozess freigesetzt wird und somit ein frühes inflammatorisches Ereignis repräsentiert. Es lockt Monozyten/Makrophagen zum Pankreas und triggert das P-Selectin-abhängige Rolling und die Rekrutierung von Neutrophilen durch Gewebemastzellen. Patienten mit einem genetischen Polymorphismus, welcher zu einer erhöhten Produktion von MCP-1 führt, haben ein höheres Risiko für die Entwicklung einer schweren AP, als Patienten mit einer niedrigeren MCP-1-Produktion (CHE 08). MCP-1 war bei Regnér et al. bei einer schweren AP in den ersten 3 Tagen signifikant höher (REG 08). Zudem wird eine enge Korrelation zwischen dem Ausmaß der MCP-1 Erhöhung und der Inzidenz eines Organversagens gefunden werden (PAP 08). Im klinischen Alltag spielt MCP-1 bislang noch keine Rolle.

### **3.2.2.2.3 Polymorphonukleäre Elastase**

Die polymorphonukleäre Elastase (PMN-Elastase) wird von polymorphonukleären Leukozyten als Antwort auf eine Zellschädigung freigesetzt. Dieses Enzym baut die extrazelluläre Matrix ab. Es gibt Hinweise, dass mit Hilfe der PNM-Elastase der Schweregrad einer AP früh (noch vor CRP) vorhergesagt werden kann; wegen des frühen Abfalls des proteolytischen Enzyms ist die Messung für das Verlaufsmonitoring allerdings nicht von Wert (RAU 04). Zwar werden Sensitivitäts- und Spezifitätsraten von mehr als 85 % bei der Vorhersage einer schweren AP angegeben (RAU 04), und auch der NPV von 98 % (MAT 06) scheint beachtlich, doch gibt es bislang zu viele widersprüchliche Ergebnisse (MAT 06). Auch eine Routinemessung ist bislang, u. a. wegen der fehlenden Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, nicht verfügbar (RAU 04).

### **3.2.2.2.4 Phospholipase A2 Typ II**

Die Phospholipase A2 Typ II (PLA2II), die von aktivierten Neutrophilen sezerniert wird, scheint gut zwischen schwerer und milder AP zu unterscheiden. Bislang existiert allerdings keine Routine-Messmethode, so dass dieser potentiell nützliche Parameter bislang nur in der Forschung eine Rolle spielt (RAU 04).

### **3.2.2.2.5 Serum-Amyloid-A Proteine**

SAA Proteine stellen eine Familie von Apolipoproteinen dar, die als Antwort auf eine Stimulation durch Zytokine in der Leber synthetisiert werden. Dieser Serumparameter wurde bisher allerdings nur in 2 adäquat großen Studien untersucht, wobei die Ergebnisse der einen Studie einen Vorteil von SAA gegenüber CRP in der Vorhersage einer schweren AP nahelegten, während die andere Studie dies nicht bestätigen konnte (RAU 04). Es bedarf noch weiterer Forschung, ob SAA als prognostischer Parameter von Nutzen ist (RAU 04).

### **3.2.2.2.6 Lipopolysaccharid-Bindungs-Protein**

Auch über das Akute-Phase-Protein LPB, das an Lipopolysaccharid auf der Zellhülle von gram-negativen Bakterien bindet und so eine wesentliche Rolle im Entzündungsprozess spielt, gibt es nur eine Studie. Hier korrelierte die Serum-Konzentration zwar mit dem Schweregrad der Erkrankung, ob er sich aber letzten Endes als tauglich und sinnvoll erweist, steht noch aus; ein Vorteil gegenüber dem einfach zu bestimmenden CRP wurde bislang nicht gefunden (RAU 04).

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass das Hauptaugenmerk weiterhin auf den Parametern des Routinelabors liegt, welche ihren Wert im Ausschluss von schweren Verläufen oder Komplikationen haben. Alle anderen Marker haben sich bisher aufgrund mangelnden Nutzens, hoher Kosten oder fehlender und schwieriger Messmethoden nicht etabliert.

#### **4. Therapie der akuten Pankreatitis**

Die Behandlung der akuten Pankreatitis besteht zuallererst aus einer ausreichenden Schmerztherapie sowie adäquater Flüssigkeitssubstitution. Auch die Art und Weise der Ernährung des Patienten scheint eine maßgebliche Rolle zu spielen. Die Gabe von Antibiotika als Prophylaxe von infizierten Nekrosen im Rahmen der akuten Pankreatitis ist allerdings nach wie vor umstritten. Die Indikation zu invasiven Maßnahmen ist immer unter Einbezug von Ätiologie und Schweregrad der akuten Pankreatitis zu stellen, um dem Patienten nicht mehr zu schaden als zu nutzen. Chirurgie in der Therapie der akuten Pankreatitis wird in jüngster Zeit meist abgelöst durch die Einlage von Drainagen und verliert aufgrund hervorragender minimal-invasiver Möglichkeiten immer mehr an Bedeutung.

##### **4.1 Schmerztherapie**

Die für den Patienten subjektiv wichtigste Maßnahme ist eine unverzügliche Analgesie. Oft ist aufgrund der Schmerzstärke eine Therapie mit Opiaten unumgänglich; aufgrund des bei vielen Opiaten möglichen Papillenspasmus werden überwiegend Buprenorphin oder Pentazosin empfohlen (HUB 07). Die - weitgehend im deutschsprachigen Raum verbreitete - parenterale Gabe des Lokalanästhetikums Procain zeigt neueren Studien zufolge keine ausreichende Analgesie des Patienten: Ein Vergleich zwischen Buprenorphin und Procain in der Schmerztherapie einer AP zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen: nur 5,2 % der Patienten in der Buprenorphingruppe benötigten zusätzliche analgetische Maßnahmen, während dies in der Procaingruppe bei 70 % der Patienten der Fall war (JAK 00). Auch ein Vergleich von Procain mit Pentazosin erforderte in der Pentazosingruppe nur bei 44 % der Patienten eine zusätzliche Analgesie gegenüber 98 % in der Procaingruppe (KAH 04). Somit ist Procain zur Schmerztherapie bei AP nicht geeignet. Aufgrund der Nebenwirkungen von Opiaten (z. B. paralytischer Ileus) wären andere analgetische Therapien wie z. B. eine Periduralanästhesie, Ketamin oder nicht-steroidale Antiphlogistika interessant, doch liegen diesbezüglich bislang keine ausreichend kontrollierten Daten vor (HUB 07).

## 4.2 Flüssigkeitssubstitution

Die Flüssigkeitssubstitution ist eine der wichtigsten Maßnahmen im Rahmen der Therapie der akuten Pankreatitis. Bei der AP kommt es bereits früh zu einer intravaskulären Hypovolämie, z. B. durch Erbrechen, paralytischen Ileus, Aszites, Pleuraergüsse, Exsudationen oder Kapillarleck bei SIRS. Der Erhalt einer suffizienten Organperfusion ist allerdings von entscheidender Bedeutung. Der Nutzen einer frühen aggressiven Flüssigkeitssubstitution wurde zwar bislang nur in experimentellen Studien bewiesen, trotzdem wird eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution weitläufig als wichtige Therapiemaßnahme akzeptiert (BAN 06). Ein schlechteres Outcome bei Patienten, welche bei Aufnahme einen höheren HCT aufwiesen, unterstützt den Nutzen dieser Therapie. Eine parenterale Volumenzufuhr von mindestens 2-4 Litern pro 24 h wird empfohlen. Ob die Flüssigkeitssubstitution ausreicht, sollte klinisch anhand von Vitalparametern, Urinvolumen und Abfall des HCT nach 12 und 24 Stunden überprüft werden (BAN 06). Bei schwerer AP kann die Einschätzung des Volumendefizits auch über ein hämodynamisches Monitoring erfolgen. Die Messung des zentralen Venendrucks oder ein Pulmonalarterienkatheter (mit beiden Methoden wird die Vorlast eingeschätzt) scheint hierfür nicht geeignet zu sein: Die Verfahren schätzen die Vorlast anhand der transmuralen Druckdifferenz zwischen Innen- und Außenseite der Vena cava superior. Nur der Gefäßinnendruck kann direkt gemessen werden, als Außendruck wird der Atmosphärendruck angenommen; durch Erhöhung des extravasalen Drucks, z. B. durch Erhöhung des intraabdominellen Drucks, mechanischer Überdruckbeatmung oder Pleuraergüssen wird die Vorlast überschätzt (HUB 07). Am besten scheinen die Monitoringsysteme geeignet zu sein, welche mithilfe von Thermodilution Herzzeitvolumen, systemischen Widerstand, globales enddiastolisches Volumen und die Menge des extravaskulären Lungenwassers messen (HUB 07).

## 4.3 Ernährung

Über Jahrzehnte war die enterale Nahrungskarenz und parenteraler Ernährung einer der Eckpfeiler in der Therapie der akuten Pankreatitis (HUB 07). Jüngste Studien widerlegen diese Meinung. Bei milder AP ist keine Nahrungszufuhr erforderlich, da die Nahrungsaufnahme innerhalb von 3-7 Tagen nach stationärer Aufnahme wieder möglich ist, in diesem Fall ist lediglich eine Flüssigkeitssubstitution nötig (BAN 06). Bei schwerer AP zeigen die Daten eine statistisch signifikante Reduktion von infektiösen Komplikationen und der Mortalität bei enteraler Ernährung (PET 08). Einige Tatsachen untermauern diese Ergebnisse: Es gilt als sicher, dass bei einer schweren AP die Darmbarriere beeinträchtigt ist. Dies führt zu einer erhöhten Permeabilität für Bakterien, die bei schwerer AP häufiger potentiell pathogenen sind; auch die Durchlässigkeit für Endotoxine (welche die Zytokinproduktion stimulieren und Organversagen verursachen) ist erhöht (BAN 06). Da die enterale Ernährung die Barrierefunktion des Darms stabilisiert, ist diese anzustreben (BAN 06).

In einer Vielzahl kleiner Studien wurde die Verabreichung der enteralen Ernährung über eine nasojejunale Sonde als vorteilhafter angesehen als die Ernährung über eine nasogastrale Sonde (HUB 07). Grundlage dieser Meinung war der Gedanke, dass eine Nahrungszufuhr oberhalb der duodeno-jejunalen Flexur das exokrine Pankreas stimulieren und damit zu einer Exazerbation des inflammatorischen Prozesses führen würde; diese Stimulation geschieht jedoch über neuronale Verschaltungen auch bei jejunaler Nahrungszufuhr (EAT 05). Die aktuelle Datenlage belegt keinen Vorteil einer Jejunalsonde gegenüber einer nasogastralen Sonde (HUB 07); die nasogastrale Sonde hat überdies den Vorteil, dass sie - im Gegensatz zur jejunalen Sonde - ohne Endoskopie oder Radiologie gelegt werden kann (EAT 05).

Die enterale Ernährung sollte also beim Patienten mit schwerer AP unbedingt durchgeführt werden, sobald er Nahrung zu sich nehmen kann, da so infektiöse Komplikationen verhindert werden können. Zum Zweiten werden die Risiken von Kathetersepsis, Pneumothorax oder Thrombose, welche mit der Anlage eines, für die parenterale Ernährung notwendigen, zentralen Venenkatheters vergesellschaftet sind, abgewendet. Zum Dritten betragen die Kosten einer enteralen Ernährung nur 15 % der Kosten, die durch eine parenterale Ernährung verursacht werden (OLÁ 08).

#### **4.4 Prophylaktische Antibiotikatherapie**

Bei einer milden AP ist die prophylaktische Gabe von Antibiotika nicht indiziert (BAN 06). Bezüglich der schweren und nekrotisierenden AP besteht diesbezüglich allerdings wenig Konsens. Die wenigen bisherigen randomisierten, prospektiven, aber nicht doppelblinden Studien, welche den Nutzen einer antibiotischen Therapie bei der Vermeidung von infizierten Pankreasnekrosen oder Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität untersuchten, weisen nur geringe Patientenzahlen auf und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen (BAN 06). Zwei aktuellere, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studien kommen zu dem Schluss, dass durch eine prophylaktische Antibiose im Rahmen einer nekrotisierenden AP keine Reduktion von infizierten Nekrosen, chirurgischen Interventionen oder Mortalität erzielt wird (GAR 09, XUE 09). Xue et al. berichteten zudem jedoch über eine signifikant höhere Inzidenz von Pilzinfektionen bei der mit Imipinem-Cilastatin therapierten Gruppe (XUE 09). Auch diese beiden Publikationen analysieren nur ein kleines Patientenkollektiv. Nach derzeitigem Stand der Forschung kann eine prophylaktische Gabe von Antibiotika bei schwerer AP nicht empfohlen werden. Selbstverständlich ist eine Antibiose aber indiziert, wenn bei einem septisch wirkenden Patienten ein Erregernachweis aus Blutkulturen oder anderen Kulturen (z. B. aus FNA) gelingt (BAN 06). Die verschiedenen Studien verwenden leider unterschiedliche Antibiotika, was einen Vergleich erschwert. Daher ist die Empfehlung eines speziellen Antibiotikums schwierig, doch aufgrund seiner Pankreasgängigkeit und des zu erwartenden Keimspektrums bei Infektionen ist Imipinem zu empfehlen (HUB 07).

#### **4.5 Endoskopie**

Die Endoskopie ist bei der schweren biliären AP ein wichtiges therapeutisches Instrument. Mit einer ERC(P) können die Ursachen der biliären AP, Gallensteine oder Mikrolithiasis, Sphinkter-Oddi-Dysfunktion oder pankreatischen Gangneoplasien, dargestellt, und zum Teil gleich therapiert werden (Steinextraktion, Stenteinlage). Die ERCP ist auch beim Management von Komplikationen, wie z. B. Stenosen oder Leckagen, nützlich, die durch Einlage von Stents gleich im Anschluss an die Diagnose therapiert werden können. Eine Metaanalyse (SHA 99) von 4 Studien zeigte eine statistisch signifikante Reduktion von Komplikationen bei Patienten mit biliärer AP, die mit einer frühen ERC und endoskopischer Sphinkterotomie behandelt wurden (25 % Komplikationen bei ERC vs. 38,2 % Komplikationen bei konservativer Behandlung). Auch eine Reduktion der Mortalität konnte in dieser Arbeit nachgewiesen werden. Zusammenfassend kann nach aktuellem Wissensstand folgendes Vorgehen empfohlen werden: Bei schwerer biliärer AP (zur Steinentfernung) und bei Patienten mit Verdacht auf Cholangitis sollte innerhalb von 24 h eine Notfall-ERCP durchgeführt werden. Eine elektive ERCP ist indiziert bei AP und persistierenden Gallengangssteinen, bei Patienten die einen zu schlechten Allgemeinzustand für eine Cholezystektomie haben und bei Verdacht auf Gallensteine beim bereits cholezystektomierten Patienten (BAN 06). Bei milder AP sollte eine ERCP auf keinen Fall routinemäßig durchgeführt werden.

#### **4.6 Chirurgie**

Seit Beginn der Pankreaschirurgie wechselten sich Phasen, in denen ein chirurgisches Vorgehen bevorzugt wurde, mit Phasen ab, in welchen für ein primär konservatives Vorgehen plädiert wurde (HUB 07). Ab dem Jahr 1990 wurden in mehreren Studien bewiesen, dass ein Nachweis von Nekrosen nicht grundsätzlich eine OP-Indikation ist; seitdem kann, zumindest beim Nachweis steriler Nekrosen, ein konservatives Vorgehen empfohlen werden (BRA 91, BAR 96, BÜC 00). Zum optimalen Vorgehen bei infizierten Nekrosen kann bislang keine abschließende Empfehlung gegeben werden, aus Ermangelung von kontrollierten Daten, die konservatives und operatives Vorgehen beim Nachweis von Nekrosen vergleichen (HUB 07). Im Rahmen einer kleinen Studie, die 7 Patienten mit infizierten Pankreasnekrosen einschloss, kombinierten Becker et al. eine kontinuierliche, direkte Lavage mit hohem Volumen (tägliche Menge: 500-2000 ml), wie sie für gewöhnlich bei chirurgischen Eingriffen wegen pankreatischen Nekrosen vorgenommen wird, mit dem minimal invasiven perkutanen/endoskopischen Ansatz, um das nekrotische Material zu entfernen. Dies wurde mit einem Fluss von einer externen perkutanen zu einer internen transgastrischen Drainage bewerkstelligt. Durch diese Methode konnten bei allen Patienten die nekrotischen Areale ohne zusätzliche Interventionen komplett entfernt werden und es erfolgte eine klinische Verbesserung (BEC 09). Die niederländische PANTER-Studie (SAN 10), eine randomisierte Multicenter-Studie, hingegen

schloss 88 Patienten mit infizierten Pankreasnekrosen ein. Eine Gruppe wurde einer primär offenen Nekrosektomie mittels Laparotomie zugeführt, während die andere Gruppe nach einem Stufenplan behandelt wurde, beginnend mit einer perkutanen oder transgastralen Drainage, über ein videoassistiertes retroperitoneales Debridement und - bei weiterer fehlender Verbesserung - schließlich einer offenen Nekrosektomie. Der kombinierte primäre Endpunkt, „schwere Komplikationen und Tod“, trat bei der primären Nekrosektomie-Gruppe in 69 % der Fälle ein, in der „Stufen-Gruppe“ nur in 40 % der Fälle, wobei die Mortalitätsrate sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschied, und somit die schweren Komplikationen im Vordergrund standen. Die Patienten mit primärer Nekrosektomie hatten zudem im Verlauf häufiger Hernien, benötigten Pankreasenzyme oder litten an neu aufgetretenem Diabetes mellitus. Diese Gruppe verursachte auch 12 % mehr Kosten durch häufiger notwendige postoperative Intensivaufenthalte. Somit scheint ein stufenweises, primär minimal-invasives Vorgehen bei infizierten Nekrosen sinnvoll zu sein, zumal bis zu einer Operation sowieso möglichst lange, mindestens jedoch 12 Tage ab Schmerzbeginn abgewartet werden sollte, da die Mortalität bei frühen Eingriffen wesentlich höher ist (MIE 97). Denn bei Patienten in kritischem Zustand sind chirurgische Interventionen mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert (15- 30 %) (BEC 09).

## **II. Zielsetzung der Arbeit**

Bislang gibt es für Deutschland nur eine größere Studie, welche die Inzidenz der akuten Pankreatitis beleuchtet. Auch Daten zur Häufigkeit der verschiedenen Ätiologien, sowie zu möglichen saisonalen Schwankungen der Inzidenz gibt es kaum. Die Daten, welche durch Studien in anderen Ländern erhoben wurden, können auf Deutschland nicht übertragen werden: Denn bei Sichtung der Studienlage wird klar, dass die Ätiologie der akuten Pankreatitis je nach klimatischer Region stark variiert (GUL 02, RÄT 03).

Auch mit den ökonomischen Aspekten der akuten Pankreatitis beschäftigen sich bislang nur 2 Studien aus dem anglo-amerikanischen Raum (FEN 93, FAG 07).

Ziel von PROST ist es, Gesamtinzidenz, Ätiologie und Outcome der akuten Pankreatitis prospektiv für einen definierten Zeitraum zu erfassen; gleichzeitig wird die hervorragende Möglichkeit genutzt, im Rahmen des Oktoberfestes den Einfluss von Alkohol auf das Krankheitsbild AP zu ermitteln.

Diese Arbeit soll, basierend auf den erhobenen Daten, die ökonomischen Aspekte einer AP beleuchten. Denn bei einer schweren Form der Erkrankung werden erhebliche Kosten produziert. Die Ursachen dafür sollen im Folgenden dargelegt, und Möglichkeiten der Optimierung diskutiert werden.

### **III. Material und Methoden**

#### **1. Studienart**

PROST ist angelegt als eine multizentrische, prospektive, klinische Studie. Um jedoch alle akuten Pankreatitiden lückenlos zu erfassen, war auch eine nachfolgende Überprüfung aller Patienten, welche im definierten Zeitraum erhöhte Lipase/Amylase-Werte aufwiesen, notwendig. Konnte eine AP bestätigt werden, wurden die betreffenden Patienten mittels retrospektiver Datenerhebung in die Studie eingeschlossen. Retrospektive Datenerhebung war auch bezüglich der Erfassung des Outcomes der eingeschlossenen Patienten notwendig.

Die Studie wurde der Ethik-Kommission des Klinikums Rechts der Isar zur Beurteilung vorgelegt und von dieser genehmigt. Die Studie wurde finanziell nicht unterstützt.

#### **2. Population**

##### **2.1 Beobachtungszeitraum**

Erfasst wurden alle Patienten, die in einem definierten Zeitraum in München und den angrenzenden Landkreisen mit der Diagnose einer AP behandelt wurden.

Die Daten wurden während des Oktoberfestes 2008 und den zwei folgenden Tagen (30.08.2008 bis 16.09.2008) erhoben. Als Vergleichszeitraum wurden zwei unmittelbar vorangehende bzw. nachfolgende 18-Tages-Intervalle mit ebenfalls jeweils 3 Wochenenden herangezogen.

##### **2.2 Beobachtungsraum**

Als Beobachtungsraum diente die Stadt München, der Landkreis München sowie die an München angrenzenden Landkreise mit insgesamt circa 2,97 Millionen Einwohnern. Angeschrieben wurden alle 31 Krankenhäuser im Beobachtungsraum mit Akutversorgung, von denen 27 (87 %) teilnahmen. Damit konnten über 95 % der Akutbetten für fast 3 Millionen Einwohner erfasst werden (Anhang: 1. Teilnehmende Kliniken).

##### **2.3 Änderung des Beobachtungsraums- und Zeitraums für ökonomische Daten**

Für die Betrachtung der ökonomischen Aspekte wurde das Patientengut nur eines Krankenhauses (Klinikum Rechts der Isar) analysiert. Hierdurch sollten einheitliche Behandlungsschemata - und somit auch vergleichbare Kosten - gewährleistet sein. Um eine ausreichende Patientenzahl zu erreichen, wurde ein weiterer Beobachtungszeitraum P4 (01.11.2008-24.12.2008 = 54 Tage) angehängt. In P1-P4 wurden so insgesamt 28 Patienten eingeschlossen. Die Patientengruppe wird als Gruppe „Ö 1-4“ bezeichnet.

## **2.4 Einschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die folgende Kriterien erfüllten:

- 3-fach über die Norm erhöhter Lipase- oder Amylasewert im Serum
- charakteristische Symptomatik (gürtelförmige Oberbauchschmerzen, Gummibauch, etc.)

Auch Patienten mit einem akuten Schub einer chronischen Pankreatitis wurden eingeschlossen.

## **3. Studienablauf**

### **3.1 Meldesystem**

Da PROST als Multicenter-Studie angelegt ist, war die Mitarbeit der teilnehmenden Kliniken notwendig. In jeder Klinik wurde ein Ansprechpartner für das PROST-Studienteam rekrutiert. Die Kommunikation zwischen Ansprechpartner und Studienteam erfolgte über eine eigens eingerichtet E-Mail-Adresse. Jeden Patienten, der in den teilnehmenden Kliniken mit mindestens 3-fach erhöhter Serum-Lipase oder Serum-Amylase) und/oder dem klinischen Verdacht auf eine AP aufgenommen wurde, meldete der jeweilige Ansprechpartner über diese E-Mail Adresse dem Studienzentrum.

### **3.2 Erhebung von Patientendaten**

Wurde ein Patient gemeldet, visitierte ein Mitglied des Studienteams diesen zeitnah. Es erfolgte eine umfassende Aufklärung des Patienten über die Studie. Bei Einverständnis wurde zusammen mit dem Patienten und durch Einsicht in die Krankenakte ein standardisierter Fragebogen ausgefüllt (Anhang: 2.: Patientenfragebogen 1), welchen das Studienteam nach Entlassung des Patienten komplettierte.

### **3.3 Überprüfung des Patientengutes**

Um auch versehentlich nicht gemeldete Patienten zu erfassen, forderte das Studienteam ein Screening durch die Laborabteilung an. Anschließend erfolgte eine Überprüfung der Patienten mit 3-fach über der Norm erhöhten Lipase -und Amylasewerten über das DRG-System (Haupt- oder Nebendiagnose *akute Pankreatitis*). Die im Rahmen dieses Screenings noch hinzugekommenen Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. War der Patient schon entlassen, kontaktierte ihn ein Mitglied des Studienteams, um den standardisierten Fragebogen zu komplettieren.

### **3.4 Akteneinsicht zur Erfassung des Outcomes**

Nach Entlassung des Patienten erfolgte die Erhebung der Daten zum Krankheitsverlauf. Ein zweiter Fragebogen (Anhang: 3. Patientenfragebogen 2) wurde mit Hilfe erneuter Akteneinsicht durch die Mitglieder des Studienteams ausgefüllt und die Daten damit komplettiert.

### **3.5 Erweiterter Beobachtungszeitraum zur Erhebung ökonomischer Daten**

Die Daten der 28 Patienten aus der Gruppe Ö 1-4 wurden für die Analyse ökonomischer Aspekte retrospektiv aufgearbeitet. Die Controlling-Abteilung des betreffenden Krankenhauses stellte hierfür die Abrechnungsdaten zur Verfügung (Kosten, DRG-Erlös etc.).

Die Kosten wurden unterteilt in Kosten für Liegezeit, Anästhesie, OP, Labor, Radiologie, Endoskopie, Dialyse und „Übrige“. Da keiner der beobachteten Patienten eine Dialysebehandlung erhalten hatte, konnte dieser Punkt für die Berechnungen unberücksichtigt bleiben.

Die Rubrik „Übrige“ beinhaltet Konsile und daraus resultierende Untersuchungen der jeweiligen Fachabteilungen, Kosten für Arzt- bzw. Fachschwesterminuten, Sonographien, Beratungen und Befundberichte, EKG und Echokardiographien.

## **4. Auswertung**

### **4.1 Primärer und sekundärer Endpunkt**

Primärer Endpunkt der Studie war es, den Einfluss des Oktoberfestes, welches mit erhöhtem Alkoholkonsum der Bevölkerung einhergeht, auf die Inzidenz der akuten Pankreatitis zu untersuchen. Sekundäre Endpunkte waren das Erheben von Gesamt-Inzidenz und Ätiologie, die Herausarbeitung von Vorhersageparametern bezüglich Schweregrad und Outcome (z. B. Liegezeit auf Normal-/Intensivstation, Interventionen, Überleben etc.) und die damit verbundenen Kosten.

### **4.2 Statistische Analysen**

Die statistischen Analysen wurden vom „Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie“ der Technischen Universität München durchgeführt. Es wurde hierfür mit der PASW Statistics Software (Version 18, SPSS, Inc, Chicago, IL) gearbeitet. Die Daten werden als Median mit Interquartilsabstand (IQR) oder als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

Um das Verhältnis des Vorkommen der AAP während des Oktoberfestes mit dem Auftreten der AAP während der Kontrollperioden zu vergleichen, und für alle anderen Gruppenvergleiche von dichotomen Parametern, wurde der  $\chi^2$ -Test angewendet. Im Falle von fehlenden Daten berechnete man die Verhältnisse basierend auf der Anzahl der vorhandenen Daten.

Der Mann-Whitney-U-Test verglich kontinuierliche Daten von Patienten mit oder ohne äthyltoxischer Ätiologie, biliärer Ätiologie und Oktoberfestbesuch.

Parameter mit einem p-Wert  $< 0,1$  in dieser univariante Analyse und eine begrenzte Anzahl von Faktoren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Einfluss haben, wurden für eine multivariante logistische Regressionsanalyse hinsichtlich dichotomer Endpunkte verwendet.

Um Unterschiede, betreffend der Inzidenz der akuten Pankreatitis innerhalb einer 54-tägigen Beobachtungsperiode, bei einem Patientenkollektiv von 2. 970. 000 Menschen verglichen mit

einem Kontrollkollektiv von 150.000 Menschen innerhalb einer 8-jährigen Beobachtungsperiode (LAN 02a) zu analysieren, wurde ein z-Test angewendet. Alle durchgeführten statistischen Analysen wurden 2-seitig getestet und ein p-Wert von  $< 0,5$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Receiver-Operating-Characteristic-Analyse wurde angewendet, um den statistisch verlässlichsten Grenzwert bezüglich der Vorhersage von Ätiologie der AP und Tod mit kontinuierlichen Variablen zu bestimmen. Die Fläche unter der ROC-Kurve wurde angegeben, um die Trennschärfe der einzelnen Prädiktoren zu bewerten.

## IV. Ergebnisse

### 1. Epidemiologie

#### 1.1 Patientengut

Insgesamt wurden signifikant mehr Männer als Frauen aufgrund einer akuten Pankreatitis in die Klinik aufgenommen (121/67;  $p < 0.001$ ). 91 % der Patienten waren Einwohner des Beobachtungsgebietes der Studie. Die Hauptcharakteristika der Patienten in der Studienperiode P2 waren mit denen aus den Kontrollperioden P1 und P3 statistisch nicht verschieden (Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Patienten-Charakteristika P1-P3

Parameter	Studienperiode P1	Studienperiode P2	Studienperiode P3	P1+P2+P3	P1+P3	P-Wert (P2 vs P1+P3)
Patienten, n (%)	70 (37,2)	62 (33,0)	56 (29,8)	188 (100)	126 (67)	
Alter (Jahre)	49,5 (38,8-64,5)	55,5 (44,8-74,3)	52,0 (41,3- 70,8)	52,0 (41,0-69,8)	51,0 (41,0-67,3)	0,089
Geschlecht, f (%) / m (%)	16(22,9)/54(77,1)	27(43,5)/35(56,5)	24(42,9)/32 (57,1)	67(35,6)/121(64,4)	40(21,3)/86(45,7)	
Größe (cm)	176 (169-183)	173 (166-179)	172 (166-180)	174 (168-180)	174 (168-181)	0,393
Gewicht (kg)	82 (70-92)	78 (68-87)	73 (66-89)	78 (68-89)	78 (68-91)	0,572
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26,5 (23,0-28,8)	25,7 (22,9-28,3)	24,8 (22,0-29,3)	25,4 (22,9-28,5)	25,3 (22,8- 28,8)	0,913
Zeit zwischen Schmerzbeginn und Klinikaufnahme (h)	35 (8-88)	23 (4-72)	24 (5-72)	27 (6-72)	28 (7-72)	0,511
Schmerzintensität (1-10)	8,5 (7,0-9,8)	8,0 (7,0-10,0)	8,0 (7,0- 10,0)	8,0 (7,0- 10,0)	8,0 (7,0- 10,0)	0,727
Nikotinkonsum (py)	9,5 (0-20,5)	0,0 (0,0-17)	6,0 (0,0-23,5)	6,0 (0,0-21,5)	9,0 (0-22,0)	0,131
Lipase bei Aufnahme (U/l)	992 (183-2363)	547 (273-1681)	1201(377-2329)	1020 (299-2162)	1159 (336-2363)	0,199
Glucose bei Aufnahme (mg/dl)	124 (105,5- 156,5)	122 (102-146)	122 (102-177)	122 (103-154)	122 (103-159)	0,306
Hämatokrit bei Aufnahme (%)	42,0 (39,0-46,1)	40,5 (37,1-43,0)	42,1 (36,7-44,9)	41,9 (38,0-44,9)	42,0 (39,0-45,3)	0,054
Calcium bei Aufnahme (mmol/l)	2,3 (2,2-2,4)	2,2 (2,2-2,4)	2,3 (2,2-2,4)	2,3 (2,2-2,4)	2,3 (2,2- 2,4)	0,127
Leukozyten bei Aufnahme (G/l)	11,3 (8,1-15,3)	10,1 (7,2-14,7)	12,1 (8,0-15,8)	10,9 (7,7-15,3)	11,5 (8,1-15,4)	0,124
CRP bei Aufnahme (mg/dl)	3,4 (0,85-13,8)	1,7 (0,4-5,0)	1,2 (0,4-9,4)	1,8 (0,5-9,9)	2,1 (0,5-12,5)	0,139
CRP max (mg/dl)	17,0 (6,2-29,0)	13,0 (2,5-25,3)	10,6 (4,1-25,9)	14,0 (3,4-26,2)	15,5 (4,3-26,4)	0,404
Bilirubin bei Aufnahme (mg/dl)	1,1 (0,6- 2,4)	1,0 (0,6-2,1)	0,7 (0,4-2,6)	0,9 (0,5-2,3)	0,9 (0,5-2,5)	0,638
yGT bei Aufnahme (U/l)	190 (60-489)	89 (33-357)	148 (48-289)	140 (46-374)	174 (50-391)	0,239
aP bei Aufnahme ( U/l)	100 (74-178)	86 (66-148)	110 (71-199)	99 (71-178)	102 (72-178)	0,172
GPT bei Aufnahme (U/l)	44 (25-142)	35 (19-155)	39 (20-114)	41 (21-133)	44 (23-125)	0,849
GOT bei Aufnahme (U/l)	52 (30-181)	40 (24-80)	50 (22-166)	48 (25-141)	51 (28-177)	0,165

N = Anzahl; f = weiblich; m = männlich; BMI = Body-mass-index; py = pack years; CRP = C-reaktives Protein; yGT = Gamma-Glutamyl-Transpeptidase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

#### 1.2 Inzidenz der akuten Pankreatitis

Die Zahl der akuten Pankreatitiden lag in dieser Studie bei 188 Fällen während des 54-tägigen Beobachtungszeitraums (P1: 70 Patienten = 37,2 %; P2: 62 Patienten = 33,0 %; P3: 56 Patienten = 29,8 %). Dies entspricht einer Gesamtinzidenz von 42,8 Fällen/100. 000 Personennjahre.

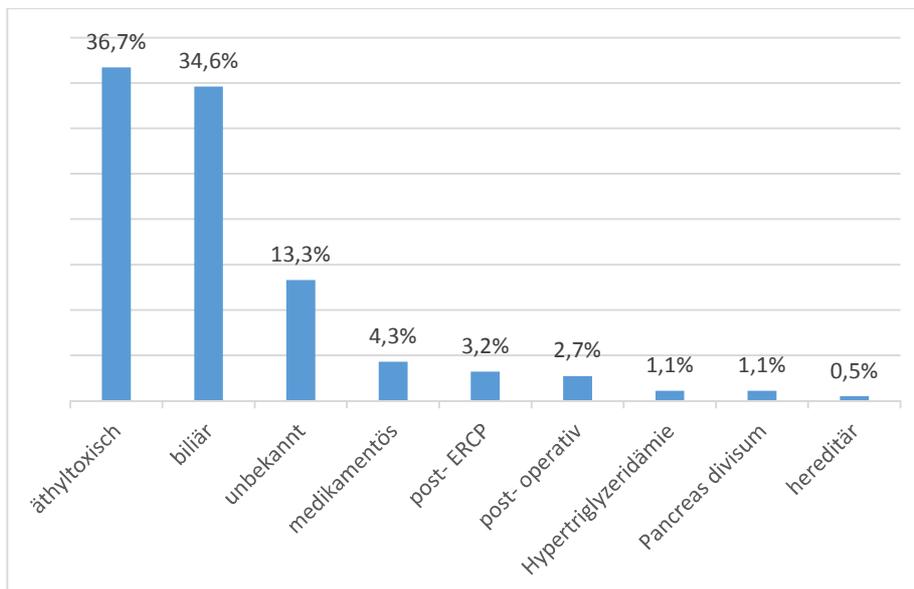
Während des Oktoberfestes (Studienperiode P2) konnte kein Anstieg der Inzidenz der AP verzeichnet werden: In P2 lag die Inzidenz bei 42,3/100. 000 Personennjahre. Die Inzidenz der AP in P2

unterschied sich nicht von der Inzidenz in den zusammengefassten Kontrollperioden (P1: 47,8/100.000 Personenjahre; P3: 38,2/100.000 Personenjahre; P1 und P3: 43,0/100.000 Personenjahre,  $p = 0,92$ ).

### 1.3 Ätiologie der akuten Pankreatitis

Die häufigste Ursache für eine AP war in 36,7 % der Fälle Alkohol (69/188 Fälle; 95 % Konfidenzintervall, 30 %-44 %), gefolgt von der biliären Pankreatitis, die 34,6 % aller APs ausmachte (65/188 Fälle; 95 % KI, 28 %-42 %). Medikamente waren für 4,3 % aller Fälle verantwortlich (8/188 Fälle; 95 % KI, 2 %-8%): Verursacht wurden die medikamenteninduzierten Pankreatitiden in 50 % durch NSAR, in 25 % durch Azathioprin, sowie in je einem Fall durch Mesalazin und Vinorelbin. Bei der gemeinsamen Betrachtung von medikamenteninduzierten APs, APs nach einer ERCP (3,2 %) und postoperativen APs (2,7 %) können 10,1 % aller APs (19/188 Fälle; 95 % KI, 6 %-15 %) als iatrogen angesehen werden. Unbekannter Ätiologie verblieben 13,3 % der Fälle. Hereditäre Pankreatitiden, Begleitpankreatitiden oder Pankreatitiden aufgrund von Hypertriglyzeridämie oder Pankreas divisum waren nur minimal vertreten (Graphik 2).

**Graphik 2:** Ätiologie der akuten Pankreatitis bei PROST

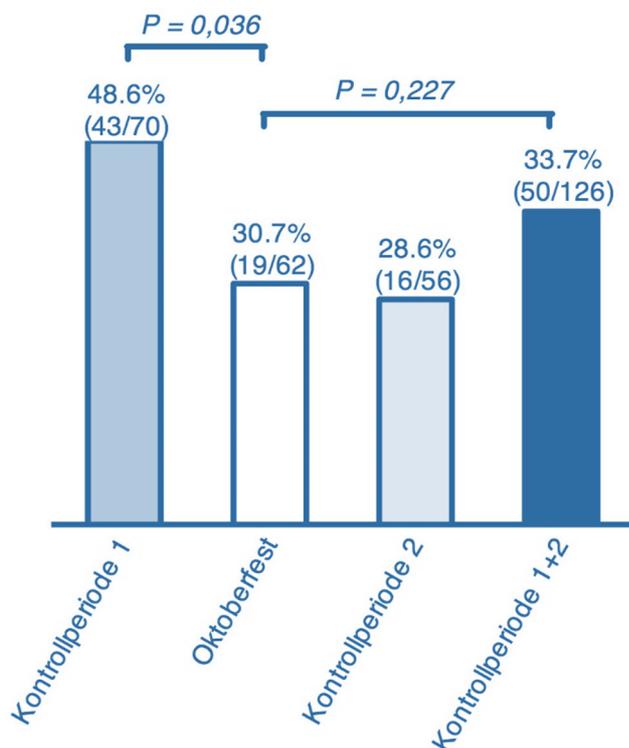


## 2. Einflussfaktoren bei verschiedenen Genesen

### 2.1 Einflussfaktoren bei akuter äthyltoxischer Pankreatitis

Während des Oktoberfestes (P2) kam es zu keinem signifikanten Anstieg der Inzidenz von AAPs. Der Prozentsatz der AAP von allen APs war in P1 sogar bemerkenswert höher als in P2 ( $p = 0,036$ ) (Graphik 3). In der univarianten Analyse ließ sich kein Einfluss der Oktoberfest-Periode P2 auf die Inzidenz der AAP nachweisen.

**Graphik 3:** Häufigkeit der äthyltoxischen AP innerhalb der Studienperioden P1-P3



Dass das Oktoberfest keinen Einfluss auf die Inzidenz der AAP hatte, wurde auch von einer darauf folgenden multivariaten logistischen Regressionsanalyse bezüglich „äthyltoxische Genese“ bestätigt, die die Parameter, welche in der univariaten Analyse signifikant mit einer AAP assoziiert waren („Aufnahme während des Oktoberfestes P2“ und „Oktoberfestbesuch“), einschloss. Diese Analyse erzielte hohe Vorhersagewerte ( $R^2 = 0,788$ ) für einfache anamnestische und biometrische Daten.

Verglichen mit akuten Pankreatitiden anderer Ätiologien waren Patienten mit AAP in der univariaten Analyse vorwiegend männlich, signifikant jünger, größer, wiesen einen signifikant höheren Alkohol- und Nikotinkonsum auf, hatten ein höheres mittleres Erythrozyteneinzelvolumen (MCV), aber einen niedrigeren BMI und niedrigere Bilirubinwerte. Patienten mit AAP hatten bereits signifikant mehr Episoden einer AP durchlitten (Tabelle 7)

Geeignete Prädiktoren für äthyltoxische Genese waren chronischer Alkoholkonsum mit einem Grenzwert von durchschnittlich 20 g Alkoholaufnahme/Tag (Sensitivität von 73 %, Spezifität von 86 %; ROC-AUC 0,866;  $p < 0,001$ ), sowie chronischer Nikotinkonsum von  $> 7,5$  py (Sensitivität von 80 %, Spezifität von 71 %, ROC-AUC 0,755;  $p < 0,001$ ) (Graphik 4A).

**Tabelle 7:** Patienten Charakteristika: AAP vs. non-AAP

Parameter	AAP	non-AAP	p-Wert
Anzahl	69	119	
Alter bei Aufnahme (Jahre)	47 (38-55)	61 (45-74)	<0.001
männliches Geschlecht	61/69 (88%)	60/119 (50%)	<0.001
Größe [cm]	178 (173-184)	171 (165-178)	<0.001
Gewicht [Kg]	78.0 (70.0-87.8)	76.5 (66.3-90.0)	0.973
BMI [Kg/m <sup>2</sup> ]	24.4 (22.1-26.9)	26.0 (32.3-29.5)	0.003
chron. Nikotinkonsum [py]	19.0 (8.0-27.0)	0.0 (0.0-13.5)	<0.001
chron. Alkohol- Konsum [g/d]	65.0 (18.9-113.5)	0.0 (0.0-0.0)	<0.001
Alkoholkonsum während der letzten 7 Tage [g/d]	72.8 (15.8-118.4)	0.0 (0.0-0.0)	<0.001
Alkoholexzess während der letzten 7 Tage [g/l]	14/46 (30.4%)	1/83 (1.2%)	<0.001
Anzahl vorhergegangener AP	2.0 (1.0-3.3)	1.0 (1.0-2.0)	p<0.001
Aufnahme während Oktoberfest (P2)	19/69 (27.5%)	43/119 (36.1%)	p=0.227
Bilirubin [mg/dL] bei Aufnahme	0.8 (0.5-1.4)	1.1 (0.6-3.2)	0.008
γGT [U/L] bei Aufnahme	201 (73-354)	89 (36-427)	0.064
MCV [fL] bei Aufnahme	93 (89-96)	89 (87-93)	<0.001

BMI = Body-mass-index; py = pack years;; γGT = Gamma-Glutamyl-Transpeptidase;; MCV= mittleres korpuskuläres Volumen

**Tabelle 8:** Patienten-Charakteristika: Biliäre vs. non-biliäre AP

Parameter	biliäre AP	non-biliäre AP	p-Wert
Anzahl	65	123	
Alter bei Aufnahme (Jahre)	73 (50-78)	49 (39-61)	<0.001
männliches Geschlecht	36(55%)	85(69%)	0.062
Größe [cm]	170 (162-178)	175 (170-183)	0.001
Gewicht [Kg]	80.0 (69.7-90.0)	77.6 (66.5-88.5)	0.245
BMI [Kg/m <sup>2</sup> ]	26.4 (24.3-30.4)	24.8 (22.1-27.8)	0.001
Anzahl vorhergegangener APs	1.0 (1.0-1.25)	1.0 (1.0-2.0)	0.001
chron. Nikotinkonsum [py]	0 (0-11)	14 (0-23)	0.001
Bekannte Cholezystolithiasis, n (%)	38/59 (64.4%)	10/109 (9.2%)	<0.001
Koliken, n (%)	34/54 (63.0%)	31/127 (24.4%)	<0.001
acholischer Stuhl, n(%)	7/54 (13.0%)	3/97 (3.1%)	0.019
brauner Urin, n (%)	12/54 (22.2%)	10/127 (7.9%)	0.007
Bilirubin [mg/dL] bei Aufnahme	1.9 (1.0-5.5)	0.7 (0.5-1.3)	<0.001
γGT [U/L] bei Aufnahme	306 (55-535)	99 (37-295)	0.003
aP [U/L] bei Aufnahme	148 (81-235)	86 (63-134)	<0.001
GPT [U/L] bei Aufnahme	153 (32-293)	31 (20-71)	<0.001
GOT [U/L] bei Aufnahme	106 (46-217)	38 (22-69)	<0.001
De-Ritis-Quotient bei Aufnahme	0.8 (0.5-1.4)	1.1 (0.8-1.7)	0.014
MCV [fL] bei Aufnahme	89 (86-92)	91 (88-95)	0.005

BMI = Body-mass-index; py = pack years; n =Anzahl; γGT = Gamma-Glutamyl-Transpeptidase; aP = alkalische Phosphatase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; MCV = mittleres korpuskuläres Volumen

Äthyltoxische Genese war unabhängig assoziiert mit der Anzahl der AP- Episoden ( $p = 0,001$ ), chronischem Alkoholkonsum ( $p = 0,001$ ), niedrigem BMI ( $p = 0,007$ ), männlichem Geschlecht ( $p = 0,033$ ), und einem Alkoholexzess vor Krankenhausaufnahme ( $p = 0,037$ ). Dagegen war weder ein Oktoberfestbesuch noch eine Krankenhausaufnahme während des Oktoberfestes signifikant mit äthyltoxischer Genese assoziiert.

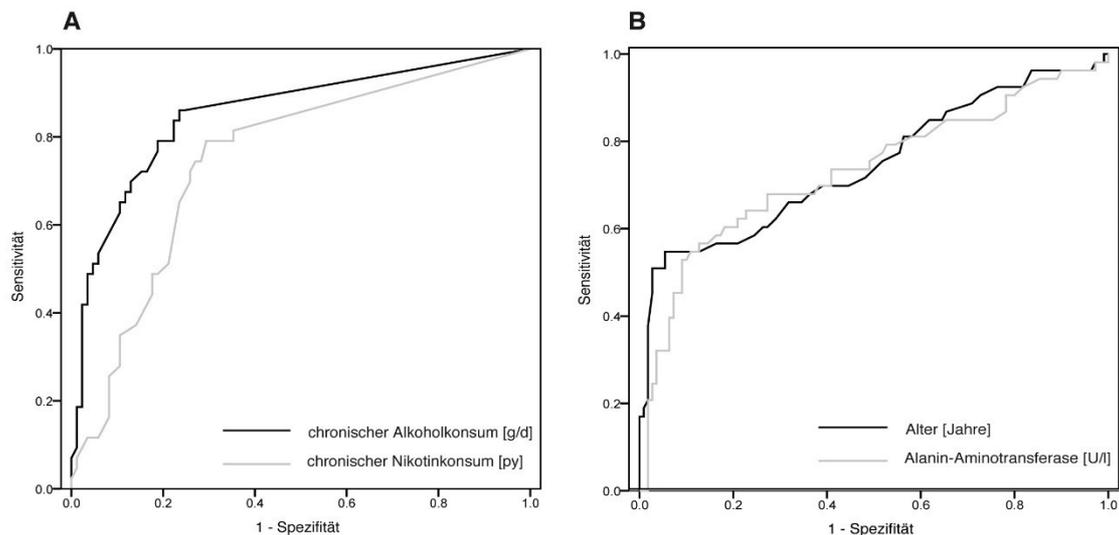
## 2.2 Einflussfaktoren bei akuter biliärer Pankreatitis

Bezüglich der biliären Genese waren die Patienten in der univarianten Analyse von kleinerer Körpergröße und wiesen einen höheren BMI auf, verglichen mit Patienten, welche an einer AP anderer Ätiologie litten. (Tabelle 8). Auch die biliäre Genese war assoziiert mit dem Alter, hier jedoch waren die Patienten signifikant älter: Eine Altersgrenze von 69,5 Jahren erbrachte eine Spezifität von 92 % und eine Sensitivität von 57 % (ROC-AUC: 0,759,  $p < 0,001$ ). Biliäre Pankreatitis war auch assoziiert mit bekanntem Gallensteinleiden, Koliken und einer niedrigeren Anzahl an AP-Episoden in der Vergangenheit. Des Weiteren waren bei Patienten mit biliärer AP Bilirubin, alkalische Phosphatase und GPT bei Krankenhausaufnahme signifikant höher.

### Graphik 4: ROC-Analyse

**4A:** prädiktiver Wert von chronischem Alkoholkonsum und chronischem Nikotinabusus für äthyltoxische Genese

**4B:** prädiktiver Wert von Alter und GPT für biliäre Genese



Die multivariante Regressionsanalyse bestätigte, dass hohes Alter ( $p = 0,014$ ), eine höhere GPT als GOT ( $p = 0,003$ ) und geringer chronischer Alkoholkonsum ( $p = 0,032$ ) unabhängig voneinander assoziiert waren mit einer biliären Genese. Die besten Prädiktoren für eine biliäre Genese waren Alter und GPT ( $> 105$  U/l, Spezifität von 82 %, Sensitivität von 60 %, ROC-AUC 0,733;  $p < 0,001$ ) (Graphik 4B).

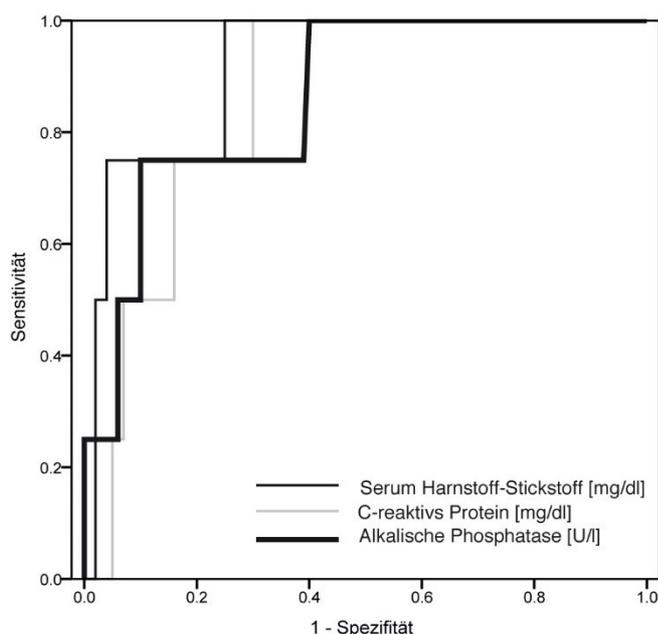
### 3. Einschätzung von Schweregrad und Outcome

In 12 Fällen (6,38 %) kam es zu einer nekrotisierenden AP. 40 Patienten (21,3 %) wurden auf die Intensivstation aufgenommen. Die mittlere Liegezeit auf der Intensivstation betrug  $7,25 \pm 10,02$  Tage (1-40 Tage). In der univariante Analyse hatten Patienten, welche auf die Intensivstation aufgenommen werden mussten, bei Aufnahme durchschnittlich signifikant höhere Werte von BUN ( $52 \pm 43$  vs.  $32 \pm 24$  mg/dl;  $p = 0,008$ ) und Lipase ( $4416 \pm 6188$  vs.  $2360 \pm 3870$  U/l;  $p = 0,038$ ).

Die Krankenhausmortalität betrug 2,7 % (5/188 Patienten). Bei 3 (60 %) dieser 5 Patienten war eine äthyltoxische AP (eine in P1, zwei in P3), sowie bei je einem Patienten eine biliäre AP (P2) und eine idiopathische AP diagnostiziert worden.

In der univariante Analyse wiesen die Nicht-Überlebenden bei Aufnahme signifikant niedrigere Kalzium- Spiegel ( $2,04 \pm 0,2$  vs.  $2,33 \pm 0,42$  mg/dl;  $p = 0,012$ ) aber signifikant höhere Werte für CRP ( $24,1 \pm 12,6$  vs.  $6,7 \pm 10,4$  mg/dl;  $p = 0,003$ ), Serum-Harnstoff ( $104,3 \pm 43$  vs.  $34,6 \pm 27,2$  mg/dl;  $p = 0,004$ ), Kreatinin ( $2,95 \pm 1,72$  vs.  $1,23 \pm 1,35$  mg/dl;  $p = 0,043$ ) und alkalische Phosphatase ( $297 \pm 218$  vs.  $134 \pm 101$  U/l;  $p = 0,036$ ) auf.

**Graphik 5:** ROC-Kurve: prädiktiver Wert von BUN, aP und CRP für Tod



Als gute Vorhersagewerte bezüglich des Überlebens einer Pankreatitis zeigten sich Aufnahmewerte von BUN (Grenzwert von 42 mg/dl (ROC-AUC 0,918)), alkalischer Phosphatase (Grenzwert von 282 U/l (ROC-AUC 0,861)) und CRP (Grenzwert von 16 mg/dl (ROC-AUC 0,855)) (Graphik 5). Die mittlere Krankenhausliegezeit betrug  $12,3 \pm 12,1$  Tage (1-110 Tage). Als einziger unabhängiger Vorhersageparameter für die Dauer des Krankenhausaufenthalts erwies sich hohes Alter ( $p < 0,001$ ).

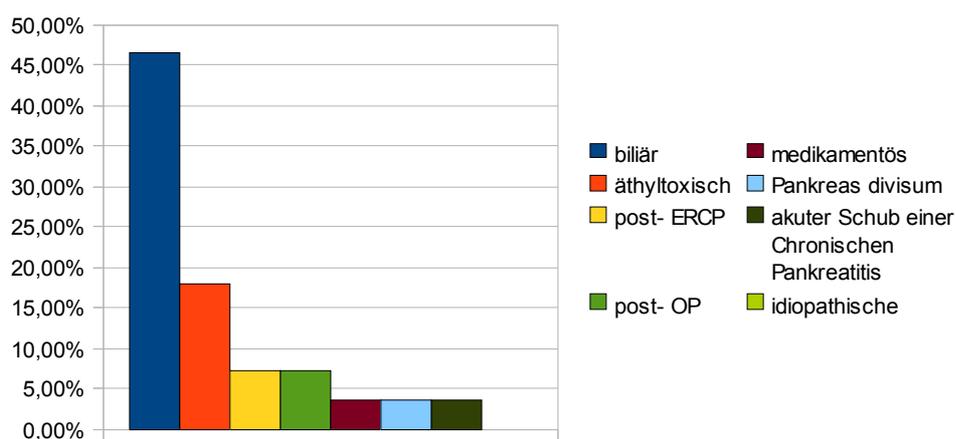
#### 4. Ökonomische Aspekte der AP

Um eine einheitliche Kostenberechnung zu ermöglichen, wurden für diesen Aspekt der Arbeit Patienten aus nur einem Krankenhaus analysiert; der Zeitraum der erhobenen Daten umfasst Ö1-Ö4. Hierdurch wird gewährleistet, dass alle Patienten eine einheitliche Behandlung erfahren, um vergleichbare Daten zu erhalten.

##### 4.1 Epidemiologische Daten der Patientengruppe Ö 1-4

Insgesamt wurden 28 Patienten eingeschlossen. Davon waren 20 männlich (71,4 %) und 8 weiblich (28,5 %) (m:w = 2,5:1). Das mittlere Alter bei Aufnahme betrug 54,2 Jahre, wobei die männlichen Patienten im Durchschnitt jünger waren als die weiblichen (52,5 Jahre  $\pm$  12,8 vs. 58,3 Jahre  $\pm$  15,1). Die Verteilung der Ätiologie in dieser Gruppe war wie folgt: 46,4 % biliäre AP, 17,9 % äthyltoxische AP, 10,7 % idiopathische AP, je 7,1 % AP nach ERCP und postoperativ, und zu je 3,6 % medikamentöse AP, akuter Schub einer chronischen Pankreatitis und AP aufgrund eines Pankreas divisum (Graphik 6).

**Graphik 6:** Ätiologien der Patientengruppe Ö 1-4



Die mittlere Verweildauer betrug 18 Tage (1,6-80,8 Tage). 25 % aller Patienten erhielten eine intensivmedizinische Behandlung. Die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation betrug 10 Tage (8 Stunden-50,5 Tage).

#### 4.2 Gesamtkosten, sowie deren Zusammensetzung

Der betreffenden Klinik entstanden durch die 28 Fälle Gesamtkosten in Höhe von 242.598,70 €. Dem Gegenüber stand ein DRG-Erlös von nur 170.209,49 €.

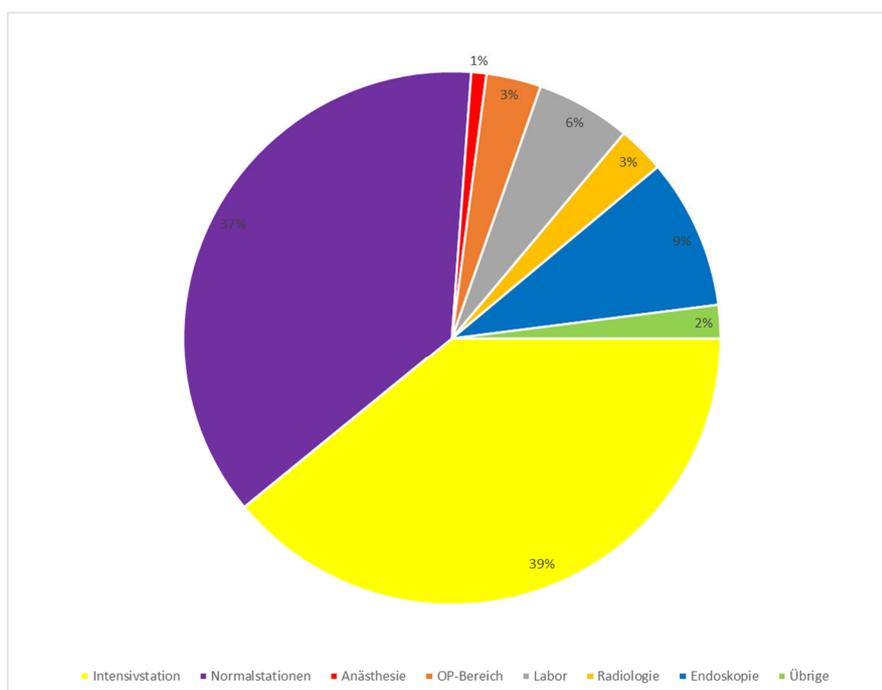
Durchschnittlich kostete ein Fall einer akuten Pankreatitis also 8664,24 €, wobei es hierbei keinen signifikanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten gab ( $p = 0,647$ ).

Die mit Abstand meisten Kosten (76 % der Gesamtkosten) wurden allein durch Liegezeiten (Kosten gesamt für Intensiv- und Normalstation) verursacht. Die jeweilige Diagnostik und Therapie machte demzufolge nur einen Bruchteil der Gesamtkosten aus (Graphik 7).

25 % aller beobachteten Patienten wurden intensivmedizinisch versorgt. Diese Patienten (7/28) verursachten im Vergleich zu auf Normalstation versorgten Patienten statistisch signifikant mehr Kosten (median: 15.928 € (IQR: 9250-22968 €) vs. 2.364 € (IQR: 1774-4819 €);  $p < 0,001$ ). Dieser Unterschied wurde zum einen durch höhere Kosten für die Liegezeit auf der Intensivstation (median: 5100 € (IQR: 1.900-8.769 €)) verursacht: So kostete 2008 eine Minute Liegezeit auf der Intensivstation 90,9 Cent, während eine Minute Liegezeit auf der Normalstation nur mit durchschnittlich 15,02 Cent zu Buche schlug. Zum anderen waren für die höheren Kosten die Radiologie (median: 501 € (371-1194 €) vs 21 € (0-162 €);  $p < 0,001$ ) und das Labor (median: 550 € (450-795 €) vs 165 € (96-284 €);  $p = 0,001$ ) verantwortlich.

Insgesamt verursachten diese Patienten 66 % der Gesamtkosten. Von der gesamten Liegezeit konnten 51,29 % der Liegekosten der Intensivstation zugeordnet werden, verursacht nur durch  $\frac{1}{4}$  aller Patienten.

**Graphik 7:** Zusammensetzung der Gesamtkosten



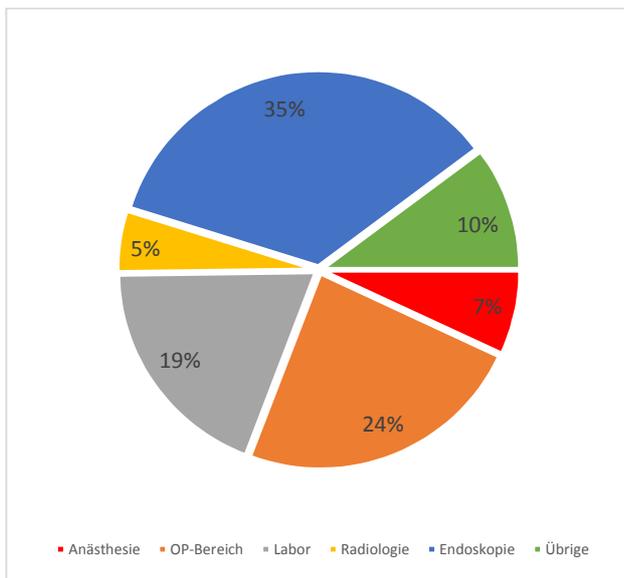
### 4.3 Kosten für diagnostische und therapeutische Maßnahmen

Betrachtete man alleine die Kosten für diagnostische/therapeutische Maßnahmen ohne Berücksichtigung der Liegezeit für alle Patienten, zeigt sich folgende prozentuale Aufteilung der Kosten (Tabelle 9):

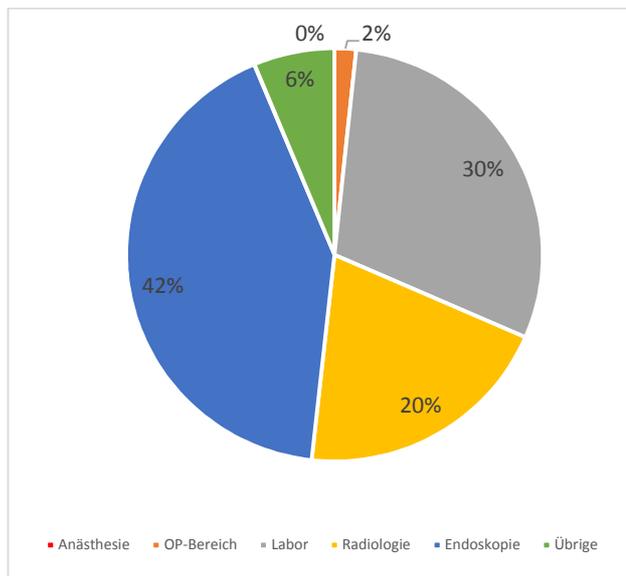
**Tabelle 9:** Kostenaufteilung ohne Liegezeit

Maßnahme:	Anästhesie	OP-Bereich	Labor	Radiologie	Endoskopie	Übrige	Gesamt
<b>Kosten in Euro</b>	2212,64 €	8013,31 €	13825,43 €	6871,19 €	22041,71 €	4892,21€	57856,49 €
<b>Prozentualer Anteil an den Gesamtkosten</b>	4,00 %	14,00 %	24,00 %	12,00 %	38,00 %	8,00 %	100,00 %

Ohne Beachtung der Liegezeiten ergab sich, im Vergleich von Patienten auf Normalstation mit Patienten mit Intensivaufenthalt, eine Kostenverteilung wie folgt:



**Graphik 8:** Kostenverteilung der Patienten auf Normalstation ohne Liegezeit



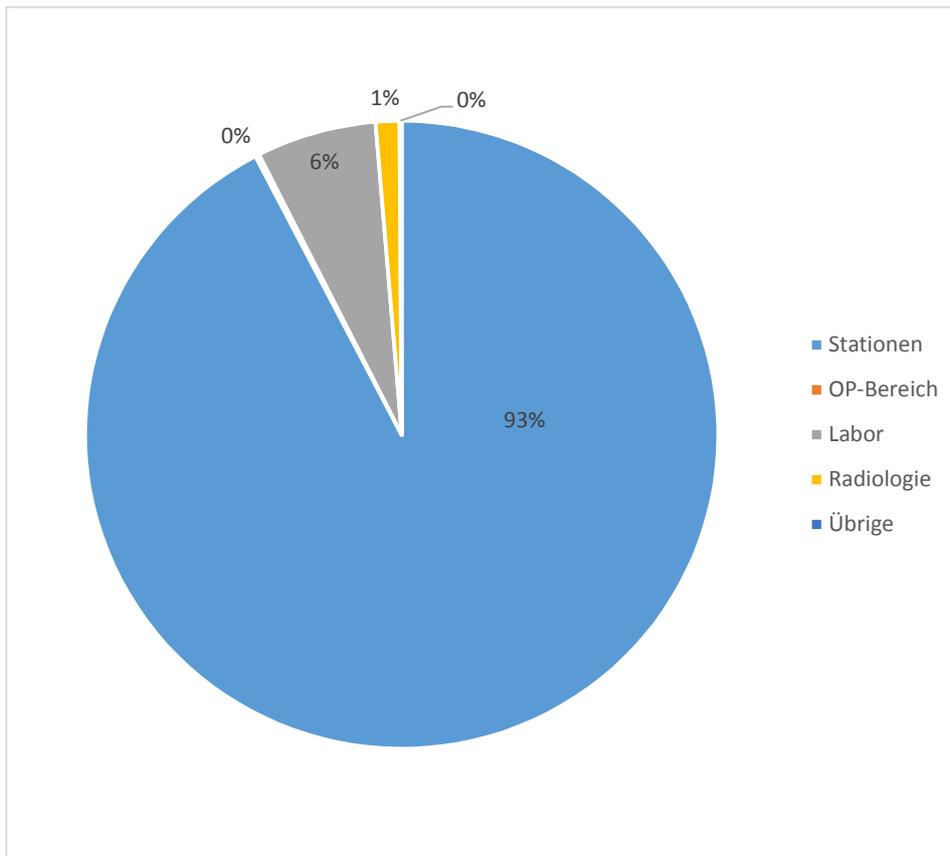
**Graphik 9:** Kostenverteilung der Patienten auf Intensivstation ohne Liegezeit

Da die Vermutung naheliegt, dass biliäre Pankreatitiden deutlich mehr Kosten durch endoskopische Interventionen verursachen als Pankreatitiden anderer Genesen, wurden diese gesondert beobachtet. Endoskopische Maßnahmen nahmen bei biliären Pankreatitiden 50 % (718/1496 €) der Gesamtkosten für therapeutische und diagnostische Interventionen ein, bei Pankreatitiden anderer Genesen verursachten diese Posten nur 31,2 % der Kosten (241/773 €);  $p = 0,007$ ). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei den Gesamtkosten für Diagnostik und Therapie (median 1496 € (IQR: 852-2340 €) vs. median: 773 € (280-4136 €);  $p = 0,394$ )

#### 4.4 Fallbeispiel: Extremfall einer schweren akuten Pankreatitis

Der teuerste Fall der Studie schlug mit insgesamt 73.224 € zu Buche. Die Kosten, welche der zuweisenden Klinik entstanden sind, sind hier nicht einberechnet. Auch in diesem Fall wurden die meisten Kosten (93 %) wiederum durch die Liegezeit verursacht; der Patient verbrachte seinen gesamten stationären Aufenthalt (51,5 Tage) auf der Intensivstation. Als zweitteuerster Posten wurde die Bestimmung von Laborparametern mit einem prozentualen Anteil an den Gesamtkosten von 6 % identifiziert.

**Graphik 10:** Kostenzusammensetzung Fallbeispiel



Der Patient wurde am 22.11.2008 aus einer peripheren Klinik in ein Universitätsklinikum mit der Diagnose einer akut nekrotisierenden Pankreatitis verlegt. Von der zuweisenden Klinik war bereits eine ERCP mit Ausschluss einer Choledocholithiasis sowie eine Endosonographie erfolgt, in welcher sich Zeichen einer chronischen Pankreatitis zeigten. Im Verlauf war es zu einer Abszedierung mit Verhalt im Bereich der Pankreasloge sowie parakolisch gekommen. Die Abszesse waren in der Erstaufnahmeklinik bereits mehrfach CT-gesteuert punktiert bzw. drainiert worden. Der Patient wurde intubiert und beatmet aus der peripheren Klinik auf die Intensivstation übernommen.

Am 23.11.2008 erfolgte die CT-gesteuerte Drainageeinlage in 2 retroperitoneal gelegene Abszesse. Im ablaufenden Sekret konnten *Enterococcus faecium*, *Proteus mirabilis* und *Candida glabrata*

kultiviert werden, welche jeweils testgerecht behandelt wurden. Am 9. Tag sowie am 18. Tag nach Verlegung wurde der Befund mittels CT- Abdomen/Becken kontrolliert. Tags darauf entwickelte der Patient ein septisches Krankheitsbild; es konnten koagulase-negative Staphylokokken in der Blutkultur nachgewiesen werden. Zudem wurden bei röntgenmorphologischen Zeichen einer Pneumonie am 14.12.2008 in der BAL *Stenotrophomonas maltophilia* sowie MRSA isoliert, es erfolgte wiederum die antibiogrammgerechte Behandlung. Der Patient erholte sich langsam, nach Weaning und Extubation am 17.12.2008 kam es jedoch nach wenigen Tagen erneut zu einer Intubation bei zunehmender CO<sub>2</sub>-Retention.

Am 21.12.2008 konnte ein rapider Anstieg der Cholestaseparameter gemessen werden. In der daraufhin durchgeführten ERCP wurde als Ursache ein Stentverschluss gefunden, sodass der liegende Stent entfernt, und ein neuer Stent in den DHC sowie ein Doppelpigtailstent nach linkshepatisch gelegt wurde. Im weiteren Verlauf normalisierten sich die Cholestaseparameter. Das sukzessive Entfernen der Drainagen gelang schließlich. Am 03.01.2009 erfolgte dann die Extubation.

Der Patient wurde am 13.01.2009 direkt von Intensivstation in die Anschlussheilbehandlung entlassen.

## **V. Diskussion**

Die aktuelle Studie diente dazu, den Einfluss des Oktoberfestes mit erhöhtem Alkoholkonsum der Bevölkerung auf die Inzidenz der akuten Pankreatitis zu untersuchen. Zudem wurden Gesamtinzidenz und Ätiologie erhoben. Die Herausarbeitung von Vorhersageparametern bezüglich Schweregrad und Outcome stellte ebenso einen sekundären Endpunkt dar.

Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt insbesondere auf der Kostenanalyse des Krankheitsbildes „akute Pankreatitis“.

### **1. Inzidenz, Ätiologie und Outcome**

Entgegen unserer Hypothese konnte weder ein Anstieg der Inzidenz akuter Pankreatitiden aller Genesen, noch ein Anstieg des prozentualen Anteils von äthyltoxischen Pankreatitiden während des Oktoberfestes nachgewiesen werden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die erhobene Inzidenz, sowie die prozentuale Verteilung der Ätiologien einer realistischen Einschätzung der Situation in der Gesamtbevölkerung entspricht.

Es konnte eine Gesamtinzidenz von 42,8 Fällen/100.000 Einwohner/Jahr verzeichnet werden. Die epidemiologische Datenlage bezüglich der akuten Pankreatitis ist in Deutschland bislang dürftig:

Die einzige Studie in Deutschland bezog sich auf den Landkreis Lüneburg, wo eine Population von ca. 150.000 Menschen beobachtet wurde (verglichen dazu wurde in der PROST-Studie eine Population von ca. 3 Mio. Einwohner beobachtet) (LAN 02a). In Lüneburg ergab sich eine Gesamtinzidenz für AP von 19,7/100.000 Einwohner/Jahr. Die Ätiologien verteilten sich folgendermaßen: In 40 % der Fälle lag eine akute biliäre Pankreatitis vor, 32 % der Pankreatitiden waren auf Alkohol zurückzuführen. Pankreatitiden anderer Ätiologien umfassten 8 %. In 20 % der Fälle konnte keine Ursache gefunden werden. Eine jüngere Studie derselben Studiengruppe beobachtete bezüglich der Häufigkeit und Ätiologie der AP keine Veränderung und bestätigte diese Daten als weiterhin gültig (LAN 09).

Verglichen mit dieser Studie liegt die Gesamtinzidenz der akuten Pankreatitis um 117 % höher als bisher angenommen. Da vor PROST im verwendeten Beobachtungsraum jedoch noch nie Daten bezüglich der Inzidenz einer AP erhoben wurden, verbleibt unklar, ob es über die vergangenen Jahre einen Anstieg der Inzidenz gegeben hat, ob die unterschiedlichen Inzidenzen der 2 Regionen Deutschlands auf unterschiedliche Ernährungs- und Trinkgewohnheiten zurückzuführen sind oder ob bisher, aufgrund von Ergebnissen weniger und v. a. kleiner Studien, eine zu niedrige Inzidenz der AP angenommen wurde.

Die erhobene prozentuale Verteilung der Ätiologien entsprach in etwa dem Ergebnis der wenigen Studien, welche sich auf Deutschland beziehen (LAN 09, GUL 02). Ein Vergleich mit anderen

Ländern kann aufgrund der sehr unterschiedlichen Verteilung der Genesen nicht gezogen werden (siehe Graphik 1, Einleitung).

In der PROST-Studie wurde in 12 Fälle (6,38%) eine nekrotisierende AP dokumentiert. Lankisch et al. beschrieben für den Zeitraum 1988-1995 zwar einen höheren Anteil an nekrotisierenden APs (17%), in einem zweiten Beobachtungszeitraum (2002-2006) sank dieser jedoch auf 9 %. Die Gesamtmortalität lag bei PROST bei 2,7 % (5/188 Patienten). Lankisch et al. verzeichneten auch bei der Mortalität einen Abfall von 7 % auf 1 % in den o. g. Beobachtungsperioden (LAN 02a, LAN 09). Die Ergebnisse der zweiten Zeitspanne bei Lankisch et al. decken sich mit den Ergebnissen von PROST. Allerdings ist die Fallzahl in PROST sehr klein. Weitere Studien sind sicherlich notwendig um eine Aussage über die Häufigkeit von nekrotisierender AP und die Mortalität im Rahmen einer AP treffen zu können.

## **2. Ökonomische Aspekte beim Krankheitsbild „akute Pankreatitis“**

Für eine einheitliche Kostenberechnung mussten Patienten aus einer Klinik beobachtet werden. Um eine ausreichende Anzahl an Fällen in die Berechnung mit einzubeziehen, wurde eine weitere Studienperiode angehängt (P4).

Auch in der erweiterten Gruppe P1-P4 waren deutlich mehr männliche als weibliche Patienten. Diese Beobachtung entspricht sowohl dem Ergebnis der zuvor beobachteten Gruppe P1-P3 in ihrer Gesamtheit als auch den Ergebnissen vorangegangener Studien (LAN 02a, GUL 02). Das mittlere Alter der Patienten lag bei 54,2 Jahren. Bei Gullo et al. wird ein ähnlicher Altersdurchschnitt mit 52,8 Jahren beschrieben, während bei Lankisch et al. die AP in der Altersgruppe von 35-44 Jahren am häufigsten war (LAN 02a, GUL 02).

Die Verteilung der Ätiologien der 28 beobachteten Fälle aus Ö1-Ö4 unterschied sich vom ursprünglichen Studienergebnis des Patientenkollektivs P1-P3 (Ö 1-4: biliär: 46,4 %, äthyltoxisch: 17,8 % vs. P1-P3: biliär: 34,7 %; äthyltoxisch: 36,7 %). Diese Abweichung ist sicherlich auf die geringe Patientenzahl in der Gruppe Ö 1-4 zurückzuführen.

### **2.1 Liegezeit**

Die mittlere Verweildauer der Patienten lag in PROST bei 18 Tagen. Da bisher kaum Studien zu ökonomischen Aspekten der AP existieren, gibt es zur Liegezeit nur wenige und teils unterschiedliche Daten: Eine vergleichbare Studie zur Kostenanalyse ermittelte als mittlere Verweildauer 74 Tage, in dieser Studie wurden allerdings nur nekrotisierende Fälle einer AP untersucht (FEN 93). Die im Vergleich dazu relativ kurze Liegezeit von 18 Tagen in der aktuellen Studie ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass die Gesamtheit aller AP beobachtet wurde. Bei Fenton-Lee et al. verbrachten Patienten im Durchschnitt 7 Tage auf Intensivstation (FEN 93). In PROST wurde eine

durchschnittliche Verweildauer auf Intensivstation von 10 Tagen errechnet. Dies ist sicherlich ein vergleichbares Ergebnis, man muss allerdings berücksichtigen, dass die Liegezeiten auf Intensivstation von wenigen Stunden bis zu 51 Tagen reichen. Die durchschnittliche Intensivverweildauer wird durch einen „Langlieger“ (51 Tage) somit verfälscht. Rechnet man diesen heraus, ergibt sich eine durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation von nur noch 18,4 Stunden pro Patient.

Weiterhin wurde in den USA eine Liegezeit von durchschnittlich nur 5,9 Tagen ermittelt, hier wurden alle Fälle einer AP ohne Berücksichtigung des Schweregrades einbezogen (FAG 07). Studien mit vergleichbaren Patientenkollektiven sind vonnöten um eine Aussage zur Liegedauer treffen zu können.

## **2.2 Kosten**

Die Kosten für eine AP betragen in PROST durchschnittlich 8664,24 €. Dies ist vergleichbar mit dem Ergebnis der wenigen Studien, in welchen eine Kostenanalyse durchgeführt wurde. Fagenholz et al. betrachteten akute Pankreatitiden ohne Berücksichtigung des Schweregrades, wie auch in PROST geschehen. Hier wurde ein ähnliches Ergebnis mit umgerechnet 7213,19 €/AP (2007: 1 US-\$ = 0,7382 €) erzielt (FAG 07).

Einigkeit besteht weiterhin darin, dass die Kosten vor allem durch die Liegezeit beeinflusst werden. Bei Fenton-Lee et al. wurden 65 % aller Kosten durch Liegezeiten verursacht (FEN 93). Auch in den USA kam man zu dem Ergebnis, dass die Länge des Klinikaufenthaltes die Kosten wesentlich beeinflusst (FAG 07).

Bei Patienten, welche einer intensivmedizinischen Behandlung zugeführt werden, zeigt sich ein signifikanter Kostenanstieg: In einer japanischen Studie waren die Kosten für einen Patienten mit Intensivbehandlung während des Klinikaufenthaltes signifikant höher, verglichen mit Patienten ohne Intensivbehandlung (MUR 12). Auch dies konnte in PROST bestätigt werden.

Die Verteilung der Gesamtkosten auf Liegezeit sowie diagnostische und therapeutische Maßnahmen wurde von der Forschung bislang nachrangig behandelt. So kann bislang nur eine Studie zur nekrotisierenden Pankreatitis aufgeführt werden, welche sich auch mit der Verteilung der Gesamtkosten beschäftigt: Fenton-Lee et al. betrachteten 3 Sparten: „Liegezeit/Stationskosten“, „OP/Endoskopien“ und „Übrige“ (Labor, Sonographien, Radiologie) (FEN 93). Die erste Sparte verursachte 65 % der Gesamtkosten, gefolgt von OP/Endoskopie mit 20 % der Gesamtkosten, sowie 16 % für die übrigen durchgeführten Maßnahmen.

In PROST ergab sich jedoch eine andere Verteilung: Wenn man die Unterteilung entsprechend der oben genannten Studie verwendet, entfallen für die Liegezeit 90 % der Gesamtkosten,

OP/Endoskopen verursachen nur 4 % der Kosten, während die Sparte „Übrige“ 6 % der Gesamtkosten einnimmt. Dass in PROST ein Fall mit 51 Tagen Liegezeit auf der Intensivstation miteingerechnet wird, könnte den deutlichen Unterschied der Ergebnisse erklären. Eine Kostenverteilungsanalyse ist aus diesem Grunde leider nur unter Ausschluss der Kosten für Liegezeit sinnvoll.

Betrachtet man also nur die Kosten für diagnostische und therapeutische Maßnahmen, zeigen sich in PROST endoskopische Maßnahmen als Hauptkostenfaktor. Dieses Ergebnis wurde auch bei der gesonderten Betrachtung von Intensiv- und Normalstation-Patienten erzielt.

In Anbetracht der Tatsache, dass bei alleiniger Betrachtung der biliären Pankreatitiden endoskopische Maßnahmen die Hälfte der Gesamtkosten ausmachten (bei Pankreatitiden anderer Genese nur 31 % der Gesamtkosten;  $p = 0,007$ ) und die biliäre Genese in der beobachteten Patientengruppe weitaus die häufigste war, ist dieses Ergebnis nicht verwunderlich. Allerdings ergab sich bezüglich der Gesamtkosten für Diagnostik und Therapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „biliäre AP“ und „AP anderer Genese“, sodass auch hier die Liegezeit als entscheidender Aspekt bei der Kostenentwicklung betrachtet werden kann.

### **3 Ansätze zur Kostenreduktion**

Bestätigt werden konnten vorangegangene Studien, in denen die Liegezeit ebenfalls als größter Kostenfaktor identifiziert wurde (FEN 93, FAG 07). Die Studien zu therapeutischen Maßnahmen bei AP der letzten Jahre beziehen aus gegebenem Anlass als Indikator für die Wirksamkeit eines Verfahrens u. a. auch die Auswirkungen der Therapie auf die Liegezeit mit ein.

Eine aktuelle Arbeit, die jedoch nur die milde AP untersuchte, beschäftigte sich gezielt mit der Frage, welche Faktoren die Krankenhausaufenthaltsdauer beeinflussen (FRA 13); man kam zu dem Ergebnis, dass folgende Faktoren unabhängig assoziiert sind mit der Liegezeit: Ein Charlson-Komorbiditäts-Score  $\geq 2$  (Anhang 4) verlängerte den Aufenthalt im Schnitt um 2 Tage; die Aufnahme in die gastroenterologische Abteilung verkürzte die Liegedauer im Schnitt um 2 Tage im Vergleich zur Aufnahme in anderen Abteilungen (die Autoren vermuten hier als Grund an die Leitlinien angelehnte Standards in der Fachabteilung). Des Weiteren verursachte eine länger als 3 Tage andauernde Nahrungskarenz 2 Tage mehr, sowie eine Unverträglichkeit oraler Kost 5 Tage mehr Liegezeit. Bei notwendiger Diagnostik mittels MRCP, ERCP oder CT konnte eine Verlängerung des Aufenthaltes um 2-4 Tage, je nach Untersuchung, dokumentiert werden. Weitere Studien zu diesem Thema finden sich nicht. In PROST wurde als einziger unabhängiger Vorhersageparameter für die Dauer des Krankenhausaufenthalts hohes Alter identifiziert ( $p < 0,001$ ).

Hieraus kann, da notwendige Diagnostik und Therapie des potentiell lebensbedrohlichen Krankheitsbildes nicht eingeschränkt werden können, nur ein Anraten zu früher oraler Ernährung (wie in den Leitlinien bereits empfohlen) ergehen, sowie evtl. eine primäre Aufnahme in eine internistische Abteilung.

Kostenökonomisch problematisch sind jedoch sicherlich eher die schweren Pankreatitiden, welche intensivmedizinische Maßnahmen und erweiterte Diagnostik und Therapie erfordern. Eine korrekte Einschätzung des Schweregrades einer AP zu Beginn der Erkrankung, um unnötige Intensivliegezeiten und Übertherapie zu vermeiden ist - neben dem Benefit für den Patienten - somit auch aus ökonomischer Sicht ein wichtiger Punkt.

### **3.1 Kostenreduktion durch korrekte Einschätzung des Schweregrads der AP**

#### **3.1.1 Laborparameter zur Einschätzung des Schweregrads**

Anhand von Parametern der Routinelabors wäre der Schweregrad einer AP potentiell am schnellsten einschätzbar. Trotz der wachsenden Erkenntnis über die Nützlichkeit einiger Parameter ist die Anzahl derer, die im klinischen Alltag eingesetzt werden können, noch immer begrenzt. Ein idealer Parameter sollte sowohl den Schweregrad zu Beginn der Erkrankung korrekt vorhersagen können, sowie im weiteren Verlauf auf eine Komplikation (z. B. infizierte Nekrose) hinweisen. Zudem sollte die ideale Variable sowohl unter Routine- als auch Notfallbedingungen einfach, schnell und kostengünstig zu messen sein. Keiner der bisher getesteten Parameter erfüllt alle Kriterien, doch einige reichen zumindest nahe an diese Anforderungen heran.

Aktuell gelten laut aktuellem Stand der Forschung CRP sowie Serum-Harnstoff als beste Prädiktoren für den Schweregrad und das Outcome von Patienten mit AP.

Ferner sind Gegenstand der Forschung Parameter wie Kalzium, Serum-Kreatinin, Hämatokrit, Glucose sowie Procalcitonin. Diese Marker wurden ob ihres prädiktiven Wertes auch größtenteils in PROST untersucht. Nicht-Überlebende zeigten in der PROST-Studie bei Aufnahme signifikant höhere Werte für CRP, Serum-Harnstoff, alkalische Phosphatase und Kreatinin, aber signifikant niedrigere Kalziumspiegel.

##### **3.1.1.1 C-reaktives Protein**

In der PROST-Studie wurden nur die Aufnahmewerte und ihre Korrelation zu Nicht-Überleben vs. Überleben überprüft. In der univarianten Analyse wiesen Nicht-Überlebende bei Aufnahme signifikant höhere CRP-Spiegel auf. Mit einem Grenzwert von 16 mg/dl wurde CRP als guter Vorhersagewert bezüglich des Überlebens einer AP identifiziert. Dass bereits durch Aufnahmewerte eine Vorhersage möglich ist, widerspricht der bisherigen Annahme, dass eine Einschätzung des

Schweregrades erst nach 48 h möglich ist (GÜR 05, RAU 04). Auch konnte bislang im frühen Stadium der Erkrankung keine Korrelation von CRP-Spiegeln mit infizierter Nekrose und damit assoziiertem Multiorganversagen oder Mortalität gefunden werden (RAU 04, Rau 07). Man muss das Ergebnis sicherlich kritisch bewerten sowohl hinsichtlich der niedrigen Mortalität in PROST als auch hinsichtlich der alleinigen Betrachtung des Aufnahmewertes.

### **3.1.1.2 Serum-Harnstoff**

In PROST konnte eine erhöhte Konzentration von BUN bei Aufnahme als guter Vorhersageparameter für die Mortalität ermittelt werden; als Grenzwert wurde eine Konzentration von 42 mg/dl festgelegt. Dieses Ergebnis bestätigt die Aussagen früherer Studien:

Bei Wu et al. (Wu 09) war BUN innerhalb der ersten 48 h nach Aufnahme bei Nicht-Überlebenden durchweg höher als bei Überlebenden. Sowohl erhöhte Aufnahme-BUN-Werte als auch Anstieg der BUN-Konzentration innerhalb der ersten 24 h waren unabhängige Prädiktoren der Mortalität: für jeden Anstieg des im Blut gemessenen BUN um 5,5 mg/dl stieg die odds-ratio für die Mortalität um 2,2 an. In einer anderen Publikation hatten Patienten mit einer maximal gemessenen BUN-Konzentration von > 27mg/dl eine 7-mal höhere Wahrscheinlichkeit, eine pankreatische Nekrose zu entwickeln als Patienten mit niedrigerer BUN-Konzentration (MUD 09). Faisst et al. berichteten von einer signifikanten Verlängerung des Aufenthalts auf der Intensivstation bei erhöhten Aufnahme-BUN-Werten, sowie bei Anstieg des BUN im Verlauf. Bezüglich der Mortalität ergab sich für Patienten mit einem BUN-Spiegel über 33mg/dl ein NPV von 92 % (FAI 10).

BUN ist somit zu Recht Variable in einigen Scores zur Einschätzung des Schweregrades einer AP (Ranson, BISAP); eine klare Empfehlung welcher Grenzwert verwendet werden soll, kann aus den o. g. Studien jedoch nicht ergehen.

### **3.1.1.3 Alkalische Phosphatase**

Der Aufnahme-Spiegel der alkalischen Phosphatase erwies sich in PROST ebenfalls als guter Vorhersageparameter betreffend des Überlebens einer AP. Diesbezüglich gibt es keine Studien für einen Vergleich dieses Ergebnisses.

### **3.1.1.4 Kalzium**

In PROST wiesen Nicht-Überlebende bei Aufnahme signifikant niedrigere Kalzium-Spiegel auf. Vergleichbare Daten bezüglich der Mortalität existieren nicht. Bislang wurde Kalzium im Rahmen der AP nur als Marker für Organversagen untersucht: In einer früheren Studie wurde Kalzium als unabhängiger Marker für Organversagen identifiziert, dieser ist jedoch erst 24 Stunden nach Aufnahme aussagekräftig (MEN 05). Kalzium-Spiegel (< 1,65 mmol/l) und IL-10-Spiegel

gemeinsam betrachtet, konnten ein Organversagen mit einem PPV von 56 % und einem NPV von 98 % vorhersagen; der Beginn eines Organversagens korrelierte signifikant mit dem Kalziumspiegel (MEN 05). Kalzium ist also ein sehr nützlicher Parameter. Seine Aussagekraft bzgl. der Mortalität muss jedoch noch durch weitere Studien bestätigt werden.

### **3.1.1.5 Kreatinin**

Erhöhtes Serum-Kreatinin bei Aufnahme war in PROST assoziiert mit Nicht-Überleben. Dieses Ergebnis deckt sich mit anderen Studien, in denen erhöhtes Serum-Kreatinin ( $> 2$  mg/dl) ebenfalls signifikant mit Mortalität assoziiert war (BLU 01, LIP 13). In einer weiteren Arbeit konnte mit dem Kreatinin-Wert in der univarianten Analyse signifikant zwischen frühem Überleben und frühem Tod unterschieden werden; eine Kombination aus Kreatinin  $> 3,0$  mg/dl und einem Base-Excess von  $< -5,5$  mmol/l erzielte in der Vorhersage eines frühen Todes eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 93 %, einen PPV von 50 % und einen NPV von 100 % (SHI 08).

Auch in der Einschätzung von Komplikationen scheint Kreatinin eine Rolle zu spielen. Dies zeigt eine Studie, in welcher bei Patienten mit pankreatischer Nekrose Serum-Kreatinin signifikant erhöht war: Patienten mit einem Kreatinin von  $> 1,8$ mg/dl innerhalb der ersten 48 h nach Aufnahme hatten trotz adäquater Hydratation eine 35-mal höhere Wahrscheinlichkeit, eine Nekrose zu entwickeln als Patienten mit einem Kreatinin  $\leq 1,8$ mg/dl (MUD 09).

### **3.2 Kostenreduktion durch Beeinflussung des Verlaufs: Unterbrechung von SIRS**

Könnte man zu Beginn der Erkrankung eine Verschlechterung des Verlaufs aufhalten bzw. eine Verbesserung erzielen, würde sich auch eine Reduktion von kostenintensiven Maßnahmen sowie der Liegezeit ergeben.

Neue Therapieansätze beschäftigen sich hauptsächlich mit einer Unterbrechung des SIRS, welches durch die inadäquate Aktivierung der Entzündungskaskade ausgelöst wird. Patienten mit persistierendem SIRS ( $> 48$  h) haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines persistierenden Organversagens (= Organversagen  $> 48$  h). Für Patienten, die während der ersten Tage der Erkrankung ein persistierendes Organversagen entwickeln, wird eine Mortalitätsrate von 36-50 % beschrieben (BAN 13). Basierend auf dieser Erkenntnis untersuchten Singh et al. das Vorhandensein von SIRS als Indikator für den Schweregrad der AP in einer prospektiven Studie (SIN 09a): SIRS an Tag 1 konnte eine schwere AP mit einer hohen Sensitivität (85-100 %) vorhersagen, während die Abwesenheit von SIRS an Tag 1 der Erkrankung assoziiert war mit einem hohen NPV (98-100 %). Mit einer höheren Anzahl von SIRS Kriterien am ersten Tag der Aufnahme stieg auch die Rate an persistierendem Organversagen, pankreatischer Nekrose, Notwendigkeit intensivmedizinischer Betreuung und Mortalität signifikant. Von den Patienten, die am ersten Tag das Maximum von 4 SIRS

Kriterien aufwiesen, entwickelten 22 % persistierendes Organversagen, 70 % Pankreasnekrosen, 48 % bedurften intensivmedizinischer Betreuung und 13 % starben.

Somit liefert das Vorliegen eines SIRS eine wertvolle Information zur Einschätzung des Verlaufes der AP. Aufgrund dieser Erkenntnis werden Therapieansätze erforscht welche die Entzündungskaskade unterbrechen bzw. den Krankheitsverlauf verbessern sollen:

### **3.2.1 Hydrierung mit Ringer-Lactat-Lösung statt NaCl-Lösung**

Der am einfachsten durchzuführende und sicherlich kostengünstigste Ansatz ist jener, die Flüssigkeitssubstitution zu standardisieren. Patienten erhalten zwar auch ohne Standards initial genügend Flüssigkeit, mit welcher Lösung die Hydratation erfolgt, ist jedoch nicht festgelegt. Schon lange ist bekannt, dass Infusionen mit NaCl einen Anstieg des Plasma-Chlorid-Spiegels zur Folge haben und damit eine metabolische Azidose verursachen können. Ein signifikanter Abfall des pH bei Gabe von NaCl im Vergleich zu nicht chloridhaltigen Lösungen wurde mehrfach nachgewiesen (SCH 99, WIL 99). Es gibt Hinweise darauf, dass eine Hyperchlorämie die Endorganperfusion negativ beeinflussen könnte; für Niere und Magen gibt es entsprechende Daten (WILK 01, WILC 83). Im Falle der Pankreatitis würde dies die Entstehung von Nekrosen begünstigen. Außerdem ist ein saurer pH möglicherweise förderlich für die Bildung von Trypsin-aktivierendem Peptid, welches eine entscheidende Rolle in der Aktivierung der Entzündungs-Kaskade der AP spielt (SEV 03a).

Aufgrund dieser Erkenntnisse untersuchten Wu et al. den Einfluss der gängigen Infusionslösungen Ringer-Lactat und NaCl 0,9 % auf den Krankheitsverlauf einer AP (WU 11): Bei Patienten, die eine initiale Hydratation mit Ringer-Lösung erhielten, zeigte sich nach 24 Stunden eine signifikante Reduktion von SIRS sowie auch niedrigere CRP-Spiegel als bei Patienten, welche einer initialen Flüssigkeitssubstitution mit NaCl zugeführt wurden. Es traten unter Flüssigkeitssubstitution mit Ringer-Lactat-Lösung weniger metabolische Azidosen auf.

Leider ist dies aktuell die einzige Studie in Bezug auf AP, jedoch wird dieser Ansatz bereits in den amerikanischen Leitlinien erwähnt (TEN 13).

### **3.2.2 Gabexate Mesilate**

Gabexate Mesilate ist ein synthetischer Protease-Inhibitor, welcher bei der AP in Japan, sowie in Italien eingesetzt wird. Das Medikament verhindert die TNF- $\alpha$ -Produktion, welche bei SIRS eine zentrale Rolle spielt, indem die Lipopolysaccharid induzierte Aktivierung von Transkriptionsfaktoren im Zytoplasma durch Phosphorylierung unterbunden wird (YUK 03). Im Tiermodell zeigte sich bei AP unter Therapie mit GM eine signifikante Reduktion von TNF- $\alpha$ , Lipase und Amylase im Serum, sowie eine signifikante Reduktion von histologischen Veränderungen des Pankreas, wie z. B. Leukozyteninfiltration, Hämorrhagien oder Nekrosen (CHE 06, SAT 04).

In den 1980er- und 90er-Jahren wurde die Wirkung von Gabexate Mesilate (i. v.- Gabe) in randomisierten kontrollierten Studien untersucht. Ein signifikanter Unterschied zwischen GM- und Placebogruppe bzgl. Mortalität ergab sich nicht; eine Reduktion von Komplikationen unter GM konnte nur in einer Studie mit kleiner Patientenzahl (n = 50) nachgewiesen werden (FER 86). Größer angelegte Studien konnten auch hier keinen Benefit nachweisen (VAL 92, BÜC 93).

Vor allem japanische Arbeiten berichten von einer signifikanten Mortalitätsreduktion (TAK96, TAK 01) sowie einer signifikanten Verkürzung der Liegezeit (INO 08), allerdings verwenden diese Studien eine kontinuierliche intraarterielle Applikation von Serin-Protease-Inhibitor immer in Kombination mit einem Antibiotikum.

Eine Aussage zum Benefit einer alleinigen Behandlung mit Serin-Protease-Inhibitoren kann aktuell nicht getroffen werden. Ob - im Gegensatz zur intravenösen Applikation - eine intraarterielle Gabe des Wirkstoffs eine Reduktion der Mortalität herbeiführt, muss in randomisierten kontrollierten Studien untersucht werden.

### **3.2.3 Somatostatin/Octreotide**

Somatostatin ist ein Peptid-Hormon, welches hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt produziert wird. Hier hat es einen inhibitorischen Effekt auf die gastrale Entleerung, Darmmotilität und intestinale Durchblutung. Des Weiteren wird durch Somatostatin und sein synthetisches Analogon Octreotid die exokrine Sekretion von pankreatischen Enzymen unterdrückt (SUZ 93), durch deren inadäquate Aktivierung es zu einer AP kommt. Bei Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis zeigten sich im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant erniedrigte Somatostatinspiegel (WAN 13). Das synthetische Somatostatin-Analogon Octreotid ist mit seiner deutlich längeren Halbwertszeit (im Vergleich mit Somatostatin) Gegenstand der Forschung bezüglich der Behandlung einer AP.

Bereits seit den 1970er-Jahren werden Somatostatin und seine Analoga als Behandlungsoption für eine AP untersucht. 2 Arbeiten berichteten von einer geringeren Anzahl von Patienten mit SAP bzw. weniger Patienten mit Verschlechterung des Verlaufes nach Octreotidgabe (WAN 13, CHO 89). Mortalität oder Liegezeit wurden durch die Behandlung nicht signifikant beeinflusst (WAN 13), was auch in anderen Studien bestätigt wurde (UHL 99, MCK 97a). Eine geringe Reduktion von chirurgischen Interventionen aufgrund von lokalen Komplikationen (z. B. Abszesse, Nekrosen) wurde nur von Planas et al. im Rahmen einer Studie mit sehr kleiner Patientenzahl beschrieben (PLA 98). Eine Vergleichbarkeit der Studien ist aufgrund unterschiedlicher Applikationsschemata von Octreotid (unterschiedliche Dosis, unterschiedliche Applikationswege (subkutan und intravenös)) nicht gegeben. Allen bisherigen Studien ist allerdings gemein, dass bislang kein vielversprechendes Ergebnis erzielt werden konnte. Somit bleibt der Nutzen einer Therapie mit Somatostatinanaloga fraglich.

### 3.2.4 Antioxidantien

Ein weiterer Ansatzpunkt in der Behandlung der AP ist die Erkenntnis, dass bereits bei Beginn der Erkrankung oxidativer Stress entsteht: In Tiermodellen konnten nach Induktion einer AP bereits nach wenigen Minuten signifikante Abfälle von Abfängern freier Radikale, wie z. B. reduziertes Glutathion, bei gleichzeitig signifikanten Anstiegen von deren oxidierten Formen gemessen werden (RAU 00, VAR 97).

Dass bei AP oxidativer Stress entsteht, konnte auch in klinischen Studien bestätigt werden, durch Messung von Markern der durch freie Radikale verursachten Gewebsdestruktion (signifikanter Anstieg bei AP) sowie deren Abfängern (Abfall bei AP) im Serum (PAR 03, DZI 04). Die Oxidans-Antioxidans Balance ändert sich in der frühen Phase der AP schnell. Der Grad der Veränderung korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung (DZI 04).

Antioxidantien wie Ascorbinsäure, Selen,  $\beta$ -Carotene und  $\alpha$ -Tocopherol waren bei Patienten mit AP signifikant reduziert im Vergleich zu gesunden Probanden und auch reduziert verglichen mit Patienten, die unter einem akuten Abdomen anderer Ursache litten (SCO 93, BRA 95). Im Tiermodell wurde bei antioxidativer Behandlung eine teilweise signifikante Reduktion von Azinuszellschäden, inflammatorischen Infiltraten und Nekrosen im Pankreasgewebe erreicht (HAR 05 MUM 05, SEV 03), bei prophylaktischer Gabe eines Antioxidans konnte sogar der Schweregrad der AP vermindert werden (DEM 00). Eine sehr frühe Therapie ist bei diesen Erfolgen eventuell entscheidend (HAR 05, DEM 00). Zudem wurde und auch eine signifikante Reduktion der Mortalität und eine Verbesserung kardiovaskulärer, pulmonaler, renaler und hepatischer Funktion nachgewiesen (MUM 05). In klinischen Studien konnte bislang allerdings kein Benefit einer antioxidativen Therapie nachgewiesen werden, es handelt sich jedoch durchweg um ein sehr kleines Patientenkollektiv (VIR 03, SIR 07, BANS 11).

Weitere randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit gleichen Therapieschemata und größerem Patientenkollektiv sind hier notwendig.

### 3.2.5 Plättchen-aktivierender Faktor Antagonist

Plättchen-aktivierender Faktor (PAF) ist ein Phospholipid, welches von basophilen Granulozyten freigesetzt wird; es induziert die Plättchen-Aggregation (CHI 79). Es stimuliert die Chemotaxis von Neutrophilen und fungiert somit u. a. als wichtiger Entzündungsmediator; zudem führt PAF Apoptose herbei (SAN 96). Möglicherweise sind auch die Azinuszellen des Pankreas in der Lage, bei Gewebsschädigung PAF freizusetzen, und so Neutrophile anzulocken (SAN 96). Im Tiermodell konnten nach Injektion von PAF in die obere pankreatikoduodenale Arterie dosisabhängig Zellnekrosen, Infiltration mit Entzündungszellen und pankreatisches Ödem im Pankreasgewebe nachgewiesen werden (EMA 89).

Neben einer Thrombozytenaggregation verursacht PAF auch Vasokonstriktion, gesteigerte Gefäßpermeabilität und Endotheladhäsionen von Leukozyten, gefolgt von deren Übertritt in den Extravasalraum (BJÖ 83, WAN 99). PAF spielt also bei inflammatorischen Prozessen eine wichtige Rolle, sowie auch eventuell - durch Beeinträchtigung der Mikrozirkulation - bei der Entstehung von Gewebsschädigung (wie z. B. Nekrosen) und Organversagen. Durch eine Verschlechterung der intestinalen Barrierefunktion mit konsekutivem Übertritt von Bakterien in den extraintestinalen Raum wird PAF auch als Mitverursacher von Sepsis und Organversagen beschrieben (AND 98).

Aufgrund dieser Erkenntnisse werden seit Jahrzehnten PAF-Antagonisten bezüglich eines Benefit im Rahmen einer AP untersucht. In zahlreichen Tiermodellen konnte bei AP durch Applikation von PAF-Antagonisten eine signifikante Reduktion der Gewebsschädigungen des Pankreas, der kapillären Leckage in Pankreas und intestinaler Mukosa, sowie eine Verbesserung der gestörten Darmbarrierefunktion erzielt werden (SAN 96, WAN 99, AND 98, EMA 89, FOR 94, EMA 94, EIB 02). Die Ergebnisse klinischer Studien, welche sich auf die Endpunkte Mortalität und Organversagen konzentrieren, sind allerdings eher enttäuschend. Eine Reduktion der Mortalität konnte nicht festgestellt werden; ob das Auftreten von Organversagen reduziert bzw. ein bereits vorliegendes Organversagen verbessert werden kann, ist fraglich; die Ergebnisse divergieren (JOH 01, MCK 97, POE 00, OPA 04). Somit kann auch nach jahrzehntelanger Forschung keine Empfehlung zur Behandlung mit PAF-Antagonisten gegeben werden.

### **3.2.6 Carbon Monoxide**

Weiterhin wird CO als Therapeutikum bei AP erforscht. Ausgangspunkt ist das Enzym Hämoxigenase 1 (HO1), ein Stress-induziertes Enzym, welches Häm zu Eisen, Biliverdin und CO oxidiert. Bei AP ist HO1 hochreguliert und schützt vor oxidativem Stress; im Tierversuch wurde durch Gabe von Hämin ebenfalls eine Hochregulation des Enzyms erreicht. Daraus resultierten sowohl eine Reduktion von Serumamylase und -Lipase, eine verminderte Trypsinfreisetzung im Pankreas, als auch eine signifikante Reduktion des Pankreasgewebes Schadens, der Mortalität und der pro-inflammatorischer Zytokine (NAK 05, HAB 11). Ursächlich für diese positiven Wirkungen ist das Abbauprodukt des Hämkatabolismus- CO: Dieses kann als sogenannte Carbon Monoxide Releasing Molecules (CORMs), welche im biologischen System kontrolliert CO abgeben, verabreicht werden. Dadurch konnte in experimentellen Studien bei AP eine signifikante Reduktion pro-inflammatorischer Zytokine, der Mortalität, des Pankreasgewebes Schadens und der Trypsinaktivierung erreicht werden (OTT 00, XUE 14, CHE 10). Dieser Effekt kommt wahrscheinlich durch eine Inhibierung des Transkriptionsfaktors NfκB zustande. Allerdings ist die Therapie bislang erst in experimentellen Studien oder Studien am Tiermodell erprobt, weswegen die guten Ergebnisse erst in klinischen Studien bestätigt werden müssen.

### **3.2.7 Rekombinantes humanes aktiviertes Protein C**

Eine vielversprechende Therapie schien auch die Gabe von rhAPC zu sein. Die Serinprotease Protein C ist bekanntermaßen ein wichtiger physiologischer Inhibitor des Gerinnungssystems. Zudem werden ihm profibrinolytische und antiinflammatorische Eigenschaften zugeschrieben (BER 01). Bei Yan et al. wiesen Patienten mit schwerer Sepsis initial erniedrigte Protein C-Spiegel auf, welcher assoziiert war mit erhöhter Mortalität, sowie längeren Beatmungs- und Intensivliegezeiten, (YAN 01). In der PROWESS-Studie ergab sich bei Vorliegen einer schweren Sepsis für mit aktiviertem Drotrecogin behandelte Patienten eine signifikante Reduktion der Mortalität (BER 01).

Es konnte allerdings in weiteren Studien kein signifikanter Vorteil einer Therapie mit rhAPC gefunden werden (MAR 12), sodass das Präparat 2011 vom Markt genommen wurde.

Insgesamt gibt es also eine Reihe von vielversprechenden Forschungsergebnissen; im klinischen Alltag angewendet werden kann jedoch bisher aufgrund nicht eindeutiger Studienlage keine der Therapien.

## **VI. Zusammenfassung**

### **1. Hintergrund**

Alkohol ist in vielerlei Hinsicht gesundheitsschädlich. Eine mögliche, kurzfristig nach erhöhtem Konsum eintretende Erkrankung ist die akute Pankreatitis, deren Inzidenz in Deutschland nur unzureichend untersucht ist. Aufgrund regionaler Unterschiede der Inzidenzen (länderspezifisch variieren die Daten deutlich) ist eine Übertragung der Datenlage ausländischer Studien auf Deutschland nicht möglich.

In der Annahme, dass die Inzidenz der alkoholinduzierten AP in einer vordefinierten Population während Phasen eines erhöhten Alkoholkonsums möglicherweise steigen könnte, wurde das Münchner Oktoberfest Zentrum der PROST-Studie: Denn das Oktoberfest ist das größte Volksfest der Welt, mit einem Bierkonsum von 6,6 Mio. Litern Bier innerhalb von 16 Tagen im Beobachtungsjahr 2008.

Primärer Endpunkt der Studie war, den Einfluss des Oktoberfestes auf die Inzidenz der AAP zu untersuchen; sekundäre Endpunkte waren das Erheben von Inzidenz und Ätiologie der AP im Allgemeinen, die Herausarbeitung von Vorhersageparametern bezüglich Schweregrad und Outcome (z. B. Liegezeit auf Normal-/Intensivstation, Interventionen, Überleben etc.) und die damit verbundenen Kosten.

### **2. Methoden**

PROST ist eine prospektive Multicenter-Studie, welche 27 Krankenhäuser in München und Umland einschloss, und somit 95 % der Akutbetten für 2.970.000 Einwohner abdeckte. Als Studienperiode wurden das Münchner Oktoberfest sowie jeweils vor und nach dem Oktoberfest zwei 18-tägige Kontrollperioden definiert. Die in der Studienperiode aufgenommenen Patienten mit der Diagnose „AP“ wurden von einem Mitglied des Studienteams visitiert. Mit Hilfe standardisierter Fragebögen erfolgte die Datenerhebung mit anschließender Auswertung.

### **3. Ergebnisse**

Insgesamt wurden 188 Patienten mit AP aufgenommen. Die Gesamtinzidenz der AP betrug 42,8/100,000 Personenjahre (36,7 % alkoholinduziert, 34,6 % biliär), und war damit 117 % höher als in vorhergegangenen deutschen Studien. Während des Oktoberfestes erhöhte sich die Inzidenz der AP verglichen mit den Kontrollperioden nicht.

Äthyltoxische Genese war unabhängig assoziiert mit männlichem Geschlecht ( $p = 0,003$ ), niedrigem BMI ( $p = 0,007$ ), wiederholten Episoden einer AP ( $p = 0,001$ ), akutem Alkoholexzess ( $p = 0,037$ ) und hohem chronischen Alkoholkonsum ( $p = 0,001$ ).

Biliäre Genese war assoziiert mit höherem Alter ( $p = 0,014$ ),  $GPT > GOT$  und niedrigem chronischen Alkoholkonsum ( $p = 0,032$ ).

Nicht-Überleben war assoziiert mit höheren Aufnahmewerten für BUN (ROC-AUC 0,918), aP (ROC-AUC 0,861) und CRP (ROC-AUC 0,855).

Die meisten Kosten bei der Diagnose AP wurden allein durch die Liegezeit verursacht. Die biliäre AP wurde aufgrund vermuteter höherer Kosten für Diagnostik und Therapie (wegen vermehrt endoskopischer Maßnahmen) mit APs anderer Genese verglichen, hier ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

#### **4. Schlussfolgerung**

Die Gesamtinzidenz der AP in Deutschland ist weitaus höher als bislang angenommen. Entgegen der Annahme ergab sich kein Anstieg der Inzidenz während des Oktoberfestes. BUN war ein prädiktiver Parameter betreffend die Mortalität. BMI, Alter, Geschlecht, Transaminasen und anamnestische Daten bzgl. des Alkohol- und Nikotinkonsums wiesen hohe prädiktive Eigenschaften bzgl. der Ätiologie der AP auf.

Hauptkostenfaktor der AP stellte die Liegezeit dar. Kosten für Diagnostik und Therapie wiesen im Vergleich von biliärer Genese und anderen Genesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Somit sollte bei der Kostenreduktion die Verkürzung der Liegezeit durch Optimierung der Therapie im Vordergrund stehen. Bisher konnte jedoch kein Verfahren einen eindeutigen Nutzen erzielen. Dies sollte Gegenstand weiterer Studien sein.

## Literaturverzeichnis

- AND 98: Andersson, R., Wang, X., Sun, Z., Deng, X., Soltsz, V., Ihse, I: Effect of a platelet-activating antagonist on pancreatitis-associated gut barrier dysfunction in rats; *Pancreas* 17 (1998) 107-119
- BAG 05: Bagshaw, S. M., Ghali, W. A.: Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Archives of internal medicine* 165 (2005)1087-93
- BAL 85: Balthazar, E. J., Ranson, J.,H., Naidich. D. P., Megibow, A. J., Caccavale, R., Cooper, M. M.: Acute pancreatitis: prognostic value of CT; *Radiology* 156 (1985) 767-772
- BAL 90: Balthazar, E. J., Robinson, D. L., Megibow, A. J., Ranson, J. H.: Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 174 (1990) 331-336 [
- BAN 06: Banks, P. A., Freeman, M. L., and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 101 (2006) 2379- 2400
- BAN 13: Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H.G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., Tsiotos, G. G., Vege, S. S.; Acute Pancreatitis Classification Working Group: Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus; *Gut* 62 (2013) 102-111
- BAND 85: Bandisode, M.S.: Insulin secretion from isolated pure beta cells; *Biochemical And Biophysical Research Communications* 128, (1985) 396-401
- BANS 11: Bansal, D., Bhalla, A., Bhasin, D. K., Pandhi, P., Sharma, N., Rana, S., Malhotra, S.: Safety and efficacy of vitamin-based antioxidant therapy in patients with severe acute pancreatitis: A randomised, controlled trial; *Saudi Journal of Gastroenterology* 17 (2011) 174-179
- BAR 96: Baron, T. H., Thaggard, W. G., Morgan, D. E., Stanley, R. J.: Endoscopic therapy for organized pancreatic necrosis; *Gastroenterology* 111 (1996) 755-764
- BEC 09: Becker, V., Huber, W., Meining, A., Prinz, C., Umgelter, A., Ludwig,L., Bajbouj, M., Gaa, J., Schmid, R. M.: Infected necrosis in severe pancreatitis - combined nonsurgical multi-drainage with directed transabdominal high-volume lavage in critically ill patients; *Pancreatology* 9 (2009) 280-286
- BEG 03: Beger, H. G., Rau, B., Isenmann, R.: Natural history of necrotizing pancreatitis; *Pancreatology.* 3 (2003) 93–101.

- BER 01: Bernard, G. R., Vincent, J.-L., P.-F. Laterre, LaRosa, S. P., Dhainaut, J.-F., Lopez-Rodriguez, A., Steingrub, J. S., Garber, G. E., Helterbrand, J. D., Ely, E. W., Fisher, C., for the recombinant human activated protein C worldwide evaluation in severe sepsis: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis; *N. Engl. J. Med* 344 (2001) 699-709
- BJÖ 83: Björk, J., Smedegård, G.: Acute microvascular effects of PAF acether as studied by intravital microscopy; *European Journal of Pharmacology* 96 (1983) 87-94
- BLU 01: Blum, T., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B., Lankisch, P. G.: Fatal outcome in acute pancreatitis: Its occurrence and early prediction; *Pancreatology* 1 (2001) 237-241
- BRA 91: Bradley, E. L., Allen, K.: A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis; *The American Journal of Surgery* 161 (1991) 19-25
- BRA 95: Braganza, J. M., Scott, P., Bilton, D., Schofield, D., Chaloner, C., Shiel, N., Hunt, L. P., Bottiglieri, T.: Evidence of early oxidative stress in acute pancreatitis; *International Journal of Pancreatology* 17 (1995) 69-81
- BRO 00: Brown, A., Orav, J., Banks, P. A.: Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis; *Pancreas* 20 (2000) 367-372
- BÜC 00: Büchler, M. W., Gloor, B., Müller, C. A., Friess, H., Seiler, C. A., Uhl, W.: Acute necrotizing pancreatitis: Treatment strategy according to the status of infection; *Annals of Surgery* 232 (2000) 619-626
- BÜC 93: Büchler, M., Malfertheiner, P., Uhl, W., Schölmerich, J., Stöckmann, F., Adler, G., Gaus, W., Rolle, K., Berger, H. G.: Gabexate mesilate in human acute pancreatitis. German Pancreatitis Study Group; *Gastroenterology* 104 (1993) 1165-1170
- CHA 87: Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., MacKenzie, C. R.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation; *J Chron Dis* 40 (1987) 373-383
- CHE 05: Chen, Y.-T., Chen, C.-C., Wang, S.-S., Chang, F.-Y., Lee, S.-D.: Rapid urinary Trypsinogen-2 test strip in the diagnosis of acute pancreatitis; *Pancreas* 30 (2005) 243-247
- CHE 06: Chen, C.-C., Wang, S.-S., Tsay, S.-H., Lee, F.-Y., Lu, R.-H., Chang, F.-Y., Lee, S.-D.: Effects of gabexate mesilate on serum inflammatory cytokines in rats with acute necrotizing pancreatitis; *Cytokine* 33 (2006) 95-99
- CHE 08: Chen, W.-C., Nie, J.-S.: Genetic polymorphism of MCP-1-2518, IL-8-251 and susceptibility to acute pancreatitis: A pilot study in population of Suzhou, China; *World J Gastroenterol* 14 (2008) 5744-5748

- CHE 10: Chen, P., Sun, B., Chen, H., Wang, G., Pan, S., Kong, R., Bai, X., Wang, S.: Effects of carbon monoxide releasing molecule-liberated CO on severe acute pancreatitis in rats; *Cytokine* 49 (2010) 15-23
- CHI 79: Chignard, M., Le Couedic, J. P., Tence, M., Vargaftig, B. B., Benveniste, J: The role of platelet-activating factor in platelet aggregation; *Nature* 279 (1979) 799-800
- CHO 13: Cho, Y.-S., Kim, H.-K., Jang, E.-C., Yeom, Y.-O., Kim, S.-Y., Yu, J.-Y., Kim, Y.-J., Do, K.-R., Kim, S.-S., Chae H.-S.: Usefulness of the bedside index for severity in acute pancreatitis in the early prediction of severity and mortality in acute pancreatitis; *Pancreas* 42 (2013) 483-487
- CHO 89: Choi, T. K., Mok, F., Zhan, W. H., Fan, S. T., Lai, E. C. S., Wong, J.: Somatostatin in the treatment of acute pancreatitis: A prospective randomised controlled trial; *Gut* 30 (1989) 223-227
- CLA 89: Clavien P.-A., Robert J., Meyer, P., Borst F., Hauser, H., Herrmann, H., Dunand, V., Rohner, A.: Acute pancreatitis and normolasemia-not an uncommon combination; *Ann. Surg* 210 (1989) 614-620
- DAM 06: Dambrauskas, Z., Pundzius, J., Barauskas, G.: Predicting development of infected necrosis in acute necrotizing pancreatitis; *Medicina (Kaunas)* 42 (2006) 441-449
- DEM 00: Demols, A., Van Laethem, J.-L., Quertinmont, E., Legros, F., Louis, H., Le Moine, O., Devière, J.: N-Acetylcysteine decreases severity of acute pancreatitis in mice; *Pancreas* 20 (2000) 161-169
- DOB 86: Dobrilla, G., Felder, M., Chilovi, F.: Sichere Zusammenhänge zwischen Medikamenten und Pankreatitis; *dt. medizinische Wochenschrift* 11 (1986) 868-870
- DZI 04: Dziurkowska-Marek, A., Marek, T. A., Nowak, A., Kacperek-Hartleb, T., Sierka, E., Nowakowska-Duława, E.: The dynamics of the oxidant-antioxidant balance in the early phase of human acute biliary pancreatitis; *Pancreatology* 4 (2004) 215-222
- EAT 05: Eatstock, F. C., Chong, P., Menezes, N., Murray, L., McKay, C. J., Carter, C. R., Imrie, C. W.: A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis; *American Journal of Gastroenterology* 100 (2005) 432-439
- EIB 02: Eibl, G., Buhr, H. J., Foitzik, T: Therapy of microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: What mediators should we block?; *Intensive Care Med* 28 (2002) 139- 146
- EMA 89: Emanuelli, G., Montrucchio, G., Gaia, E., Dughera, L., Corvetti, G., Gubetta, L.: Experimental acute pancreatitis induced by platelet activating factor in rabbits; *American Journal of Pathology* 134 (1989) 315-326

- EMA 94: Emanuelli, G., Montrucchio, G., Dughera, L., Gaia, E., Lupia, E., Battaglia, E., De Martino, A., De Giuli, P., Gubetta, L., Camussi, G: Role of platelet-activating factor in acute pancreatitis induced by lipopolysaccharides in rabbits; *European Journal of Pharmacology* (1994) 265-272
- FAG 07: Fagenholz, P. J., Fernández-del Castillo, C., Harris, N. S., Pelletier, A. J., Camargo Jr., C. A.: Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States; *Pancreas* 35 (2007) 302-307
- FAI 10: Faisst, M., Wellner, U. F., Utzolino, S., Hopt, U. T., Keck, T: Elevated blood urea nitrogen is an independent risk factor of prolonged intensive care unit stay due to acute necrotizing pancreatitis; *Journal of Critical Care* 25 (2010) 105-111
- FEN 93: Fenton-Lee, D., Imrie, C. W: Pancreatic necrosis: Assessment of outcome related to quality of life and cost of management; *British Journal of surgery* 80 (1993) 1579-1582
- FOR 94: Formela, L. J., Wood, L. M., Whittaker, M., Kingsnorth, A. N.: Amelioration of experimental acute pancreatitis with a potent platelet-activating factor antagonist; *British Journal of Surgery* 81 (1994) 1783-1785
- FRA 13: Francisco, M., Valentín, F., Cubiella, J., Fernández-Seara, J.: Factors related to length of hospital admission in mild interstitial acute pancreatitis; *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 105 (2013) 84-92
- FRE 86: Freise, J., Melzer, P., Schmidt, F. W., Horbach, L.: Gabexate mesilate in the treatment of acute pancreatitis. Results of a Hannover multicenter double-blind study with 50 patients; *Z Gastroenterol* 24 (1986) 200-211
- FUJ 88: Fujita, T., Kanno, T., Kobayashi, S.: *The paraneuron*. Springer, Berlin- Heidelberg- New York- Tokyo 1988
- GAN 04: Gan, S. I., Romagnuolo, J: Admission hematocrit: A simple, useful and early predictor of severe pancreatitis; *Dig Dis Sci* 49 (2004) 1946-1952
- GAR 09: García-Barrasa, A., Borobia, F. G., Pallares, R., Jorba, R., Poves, I., Busquets, J., Fabregat, J.: A double-blind placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis; *Journal of Gastrointestinal Surgery* 13 (2009) 768-774
- GOM 41: Gomori, G.: Observations with differential stains on human islets of Langerhans; *Am J Pathol.* 17 (1941) 395-406
- GRA 09: Gravante, G., Garcea, G., Ong, S. L., Metcalfe, M. S., Berry, D. P., Lloyd, D. M. Dennison, A. R.: Prediction of mortality in acute pancreatitis: A systematic review of the published evidence; *Pancreatology* 9 (2009) 601-614

- GUL 02: Gullo, L., Migliori, M., Oláh, A., Farkas, G., Levi, P., Arvanitakis, C., Lankisch, P., Berger, H.: Acute pancreatitis in five european countries: Etiology and mortality; *Pancreas* 24 (2002) 223-227
- GÜR 05: Gürleyik, G., Emir, S., Kiliçoğlu, G., Arman, A., Sağlam, A: Computed Tomography Severity Index, APACHE II Score and serum CRP concentration for predicting the severity of acute pancreatitis; *Journal of the Pancreas* 6 (2005) 562-567
- HAB 11: Habtezion, A., Kwan, R., Akhtar, E., Wanaski, S. P., Collins, S. D., Wong, R. J., Stevenson, D. K., Butcher, E. C., Omary, M. B.: Panhematin provides a therapeutic benefit in experimental pancreatitis; *Gut* 60 (2011) 671-679
- HAL 04: Halangk, W., Lerch, M. M. : Early events in acute pancreatitis; *Gastroenterol Clin N Am* 33 (2004) 717-731
- HAR 05: Hardman, J., Shields, C., Schofield, D., McMahon, R., Redmond, H. P., Siriwardena, A. K.: Intravenous antioxidant modulation of end-organ damage in L-Arginine-induced experimental acute pancreatitis; *Pancreatology* 5 (2005) 380-386
- HED 01: Hedström, J., Kemppainen, E., Andersén, J., Jokela, H., Puolakkainen, P., Stenman, U.-H.: A comparison of serum Trypsinogen-2 and Trypsin-2- $\alpha$ 1-Antitrypsin Complex With Lipase and Amylase in the diagnosis and assessment of severity in the early phase of acute pancreatitis; *The American Journal of Gastroenterology* 96 (2001) 424-430
- HED 96: Hedström, J., Korvuo, A., Kenkimäki, P., Tikanoja, S., Haapiainen, R., Kivilaakso, E., Stenman, U.-H.: urinary trypsinogen-2 test strip for acute pancreatitis; *The Lancet* 347 (1996) 729-731
- HED 96: Hedström, J., Sainio, V., Kemppainen, E., Haapiainen, R., Kivilaakso, E., Schröder, T., Leinonen, J., Stenman, U.-H.: Serum complex of trypsin 2 and  $\alpha$ 1 antitrypsin and prognostic marker of acute pancreatitis: Clinical study in consecutive patients; *BMJ* 113 (1996) 333-337
- HJA 09: Hjalmarsson, C., Stenflo, J., Borgström, A.: Activated Protein C-Protein inhibitor complex, activation Peptide of Carboxypeptidase B and C-reactive protein as predictors of severe acute pancreatitis; *Pancreatology* 9 (2009) 700-707
- HUB 06: Huber, W., Eckel, F., Hennig, M., Rosenbrock, H., Wacker, A., Saur, D., Sennefelder, A., Hennico, R., Schenk, C., Meining, A., Schmelz, R., Fritsch, R., Weiss, W., Hamar, P., Heemann, U., Schmid, R. M. : Prophylaxis of contrast-induced nephropathy in ICU-patients: Acetylcysteine, Theophylline or both? A randomised study. *Radiology* 239 (2006) 793-804
- HUB 07: Huber, W., Schmid, R. M.: akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie . *Deutsches Ärzteblatt Sonderdruck* 104 (2007) A 1832-1841;

- IMR 76: Imrie, C. W., Allam, B. F., Ferguson, J. C.: Hypocalcaemia of acute pancreatitis: The effect of hypoalbuminaemia; *Current Medical Research and Opinion* 4 (1976) 101-116
- INO 08: Ino, Y., Arita, Y., Akashi, T., Kimura, T., Igarashi, H., Oono, T., Furukawa, M., Kawabe, K., Ogoshi, K., Ouchi, J., Miyahara, T., Takayanagi, R., Ito, T.: Continuous regional arterial infusion therapy with gabexate mesilate for severe acute pancreatitis; *World Journal of Gastroenterology* 14 (2008) 6382-6387
- IVA 12: Ivanova, R., Puerta, S., Garrido, A., Cueto, I., Ferro, A., Ariza, M. J., Cobos, A., Gonzàles- Santos, P., Valdivielso, P.: Triglyceride levels and apolipoprotein E polymorphism in patients with acute pancreatitis; *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 11 (2012) 96-101
- JAK 00: Jakobs, R., Adamek, M. U., von Bubnoff, A. C., Riemann, J. F.: Buprenorphine or Procaine for pain relief in acute pancreatitis a prospective randomized study; *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 35 (2000) 1319-1323
- JOH 01: Johnson, C. D., Kingsnorth, A. N., Imrie, C. W., McMahon, M. J., Neoptolemos, J. P., McKay, C., Toh, S. K. C., Skaife, P., Leeder, P. C., Wilson, P., Larvin, M., Curtis, L. D.: double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis; *Gut* 48 (2001) 62-69
- JOH 04: Johnson, C. D., Toh, S. K. C., Campbell, M. J.: combination of APACHE II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis; *Pancreatology* 4 (2004) 1- 6
- KAH 04: Kahl, S., Zimmermann, S., Pross, M., Schulz, H.-U., Schmidt, U., Malfertheiner, P.: Procain hydrochloride fails to relieve pain in patients with acute pancreatitis; *Digestion* 69 (2004) 5-9.
- KEL 84: Kelly, T. R.: Gallstone pancreatitis. Local predisposing factors; *Ann Surg* 200 (1984) 479-485
- KEM 97: Kemppainen, E. A., Hedström, J. I., Poulakkainen, P. A., Sainio, V. A., Haapiainen, R. K., Perhoniemi, V., Osman, S., Kivilaakso, E. O., Stenman, U.-H.: Rapid measurement of urinary Trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis; *New England Journal of Medicine* 336 (1997) 1788- 1793
- KHA 02: Khan, A. A., Parekh, D., Cho, Y., Ruiz, R., Selby, R. R., Jabbour, N., Genyk, Y. S., Mateo, R.: Improved prediction of outcome in patients with severe acute pancreatitis by the APACHE II Score at 48 hours after hospital admission compared with APACHE II Score at admission; *Archives of Surgery* 137(2002) 1136- 1140

- KYL 01: Kylänpää-Bäck, M.-L., Takala, A., Kemppainen, E., Poulakkainen, P., Haapiainen, R., Repo, H.: Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis; *British Journal of Surgery* 88 (2001) 222-227
- LAN 01: Lankisch, P. G., Mahlke, R., Blum, T., Bruns, A., Bruns, D., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B.: Hemoconcentration: An early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal; *The American Journal of Gastroenterology* 96 (2001) 2082-2085
- LAN 01a: Lankisch, P. G., Blum, T., Bruns, A., Dröge, M., Brinkmann, G., Struckmann, K., Nauck, M., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B.: Has blood glucose level measured on admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value?; *Pancreatology* 1 (2001) 224-229
- LAN 02: Lankisch, P. G., Warnecke, B., Bruns, D., Werner, H.-M., Großmann, F., Struckmann, K., Brinkmann, G., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B.: The APACHE II Score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital; *Pancreas* 24 (2002) 217-222
- LAN 02a: Lankisch, P. G., Assmus, C., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B.: Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg county; *Pancreatology* 2 (2002) 469-477
- LAN 09: Lankisch, P. G., Karimi, M., Bruns, A., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B.: Temporal trends in incidence and severity of acute pancreatitis in Lüneburg county, Germany: A population-based study; *Pancreatology* 9 (2009) 420-426
- LAN 09a: Lankisch, P. G., Weber-Dany, B., Hebel, K., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B.: The harmless acute pancreatitis score: A clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease; *Clin Gastroenterol Hepatol* 7 (2009) 702-705
- LAN 95: Lankisch, P. G., Dröge, M., Gottesleben, F.: Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity; *Gut* 37 (1995) 565-567
- LAN 99: Lankisch P. G., Burchard-Reckert, S., Lehnick, D.: Underestimation of acute pancreatitis: Patients with only small increases in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis; *Gut* 44 (1999) 542-544
- LEM 03: Lempinen, M., Stenman, U.-H., Finne, P., Puolakkainen, P., Haapiainen, R., Kemppainen, E.: Trypsinogen-2 and Trypsinogen Activation Peptide (TAP) in urine of patients with acute pancreatitis; *Journal of Surgical Research* 111 (2003) 267-273
- LEM 05: Lempinen, M., Poulakkainen, P., Kemppainen, E.: Clinical value of severity markers in acute pancreatitis. *Scandinavian Journal of Surgery* 94 (2005) 118-123

- LIP 13: Lipinski, M., Rydzewski, A., Rydzewska, G.: early changes in serum creatinine level and estimated glomerular filtration rate predict pancreatic necrosis and mortality in acute pancreatitis: *Creatinine and eGFR in acute pancreatitis: Pancreatology* 13 (2013) 207-211
- MAR 12: Martí-Carvajal A. J., Solà, I., Gluud, C., Lathyris, D., Cardona A. F.: Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients; *Cochrane Database Syst Rev* 12 (2012) doi:10.1002/14651858.CD004388.pub6
- MAT 06: Matull, W. R., Pereira, S. P., O'Donohue, J. W.: Biochemical markers of acute pancreatitis; *J clin pathol* 59 (2006) 340- 344
- MCK 97: McKay, C. J., Curren, F., Sharples, C., Baxter, J. N., Imrie, C. W.: prospective placebo-controlled randomised trial of lexipafant in predicted severe acute pancreatitis; *British Journal of Surgery* 84 (1997) 1239-1243
- MCK 97a: McKay, C., Baxter, J., Imrie, C.: A randomized, controlled trial of Octreotide in the management of patients with acute pancreatitis: *International Journal of Pancreatology* 21 (1997) 13-19
- MEE 00: Meek, K., Toosie, K., Stabile, B. E., Elbassir, M., Murell, Z., R. J. Lewis, Chang, L., de Virgilio, C.: Simplified admission criterion for predicting severe complications of gallstones pancreatitis; *Archives of Surgery* 135 (2000) 1048-1054
- MEN 05: Mentula, P., Kylänpää, M.-L., Kempainen, E., Jansson, S.-E., Sarna, S., Poulakkainen, P., Haapiainen, R., Repo, H.: Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis; *British Journal of surgery* 92 (2005) 68-75
- MIE 97: Mier, J., Luque-de León, E., Castillo, A., Robledo, F., Blanco, R.: Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis: *American Journal of Surgery* 173 (1997) 71-75
- MOD 09: Modifi, R., Sutiie, S. A., Patil, P. V., Ogston, S., Parks, R. W.: the value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected necrosis: *Systematic review; Surgery* 146 (2009) 72-81
- MUD 09: Muddana, V., Whitcomb, D. C., Khalid, A., Slivka, A., Papachristou, G. L.: Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis; *American Journal of Gastroenterology* 104 (2009) 164-170
- MUM 05: Mumcu, S., Alhan, E., Türkyilmaz, S., Kural, B. V., Erçin, C., Kalyoncu, N. I.: Effects of N-Acetylcysteine on acute necrotizing pancreatitis in rats; *European Surgical Research* 37 (2005) 173-178

- MUN 01: Munoz- Bongrand, N., Panis, Y., Richè, F., Soyer, P., Laisné, M.-J., Boudiaf, M., Valleur, P.: Serial computed tomography is rarely necessary in patients with acute pancreatitis: A prospective study in 102 patients; *J Am Coll Surg* 193 (2001) 146- 152
- MUR 12: Murata, A., Matsuda, S., Mayumi, T., Okamoto, K., Kuwabara, K., Ichimiya, Y., Fujino, Y., Kubo, T., Fujimori, K., Horiguchi, H.: Multivariate analysis of factors influencing medical costs of acute pancreatitis hospitalizations based on a national administrative database; *Digestive and Liver Disease* 44 (2012) 143-148
- NAK 05: Nakamichi, I., Habtezion, A., Zhong, B., Contag, C. H., Butcher, E. C., Omary, M. B.: Hemin-activated macrophages home to the pancreas and protect from acute pancreatitis via heme oxygenase-1 induction; *The Journal of Clinical Investigation* 115 (2005) 3007-3014
- OLÁ 08: Oláh, A., Romics Jr., L.: Early enteral nutrition in acute pancreatitis - benefits and limitations; *Langenbecks Archive of Surgery* 393 (2008) 261-269
- OPA 04: Opal, S., Laterre, P.-F., Abraham, E., Francois, B., Wittebole, X., Lowry, S., Dhainaut, J.-F., Warren, B., Dugernier, T., Lopez, A., Sanchez, M., Demeyer, I., Jauregui, L., Lorente, J. A., McGee, W., Reinhart, K., Kljucar, S., Souza, S., Pribble, J., and the controlled mortality trial of platelet-activating factor acetylhydrolase in severe sepsis (COMPASS) investigators: Recombinant human platelet-activating factor acetylhydrolase for treatment of severe sepsis: Results of a phase III multicenter, randomised, double-blind, placebo controlled, clinical trial; *Crit Care Med* 32 (2004) 332-341
- OSK 11: Oskarsson, V., Mehrabi, M., Orsini, N., Hammarqvist, F., Segersvärd, R., Andrén-Sandberg, A., Sadr Azodi, O.: Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis; *Pancreatology* 11 (2011) 464-468
- OTT 00: Otterbein, L. E., Bach, F. H., Alam, J., Soares, M., Lu, H. T., Wysk, M., Davis, R. J., Flavell, R. A., Choi, A. M. K.: Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway; *Nature Medicine* 6 (2000) 422-428
- PAP 08: Papachristou, G. I.: prediction of severe acute pancreatitis: Current knowledge and novel insights. *World Journal of Gastroenterology* 14 (2008) 6273-6275
- PAR 03: Park, B. K., Chung, J. B., Lee, J. H., Suh, J. H., Park, S. W., Song, S. Y., Kim, H., Kim, K. H., Kang, J. K.: Role of oxygen free radicals in patients with acute pancreatitis; *World Journal of Gastroenterology* 9 (2003) 2266-2269
- PAR 96: Parenti, D. M., Steinberg, W., Kang, P.: Infectious causes of acute pancreatitis; *Pancreas* 13 (1996) 356-371

- PET 08: Petrov, M. S., van Santvoort, H. C., Besselink, M. G. H., van der Heijden, G. J. M. G., Windsor, J. A., Gooszen, H. G.: Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis - a meta-analysis of randomized trials; *Archives of Surgery* 143 (2008) 1111-1117
- PHI 14: Phillip, V., Steiner, J. M., Algül, H.: Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management; *World J Gastrointest Pathophysiol* 5 (2014) 158-168
- PLA 98: Planas, M., Pérez, A., Iglesia, R., Porta, I., Masclans, J. R., Bermejo, B.: Severe acute pancreatitis: Treatment with Somatostatin; *Intensive Care Med* 24 (1998) 37-39
- PLO 05: Plock, J. A., Schmidt, J., Anderson, S. E., Sarr, M. G., Roggo, A.: Contrast-enhanced computed tomography in acute pancreatitis: Does contrast medium worsen its course due to impaired microcirculation? *Langenbecks Archive of Surgery* 390 (2005) 156- 163
- POE 00: Poeze, M., Froom, A. H. M., Ramsay, G., Buurman, W. A., Greve, J. W. M.: Decreased organ failure in patients with severe SIRS and septic shock treated with the platelet-activating factor antagonist TCV-309: A prospective, multicenter, double-blind, randomised phase II trial; *Shock* 14 (2000) 421-428
- POK 17: Pokharel, A., Sigdel, P. R., Phuyal, S., Kansakar, P. B. S., Vaidya, P.: Prediction of severity of acute pancreatitis using total serum calcium and albumin-corrected calcium: A prospective study in tertiary center hospital in Nepal; *Surg Res Pract* 217 (2017) 1-5
- RAR 05: Raraty, M. G. T., Murphy, J. A., Mcloughlin, E., Smith, D., Criddle, D., Sutton, R.: Mechanisms of acinar cell injury in acute pancreatitis; *Scandinavian Journal of Surgery* 94 (2005) 89-96
- RÄT 03: Rätty, S., Sand, J., Alho, H., Nordback, I.: Alcoholic, but not biliary, pancreatitis varies seasonally in occurrence; *Scand J Gastroenterol* 38 (2003) 794-797
- RAU 00: Rau, B., Poch, B., Gansauge, F., Bauer, A., Nüssler, A. K., Nevalainen, T., Schoenberg, M. H., Berger, H. G.: Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis - initiating event or mediator of tissue damage?; *Annals of Surgery* 231 (2000) 352-360
- RAU 04: Rau, B., Schilling, M. K., Beger, H. G.: Laboratory markers of severe acute pancreatitis; *Digestive Diseases* 22 (2004) 247-257
- RAU 07: Rau, B. M., Kemppainen, E. A., Gumbs, A. A., Büchler, M. W., Wegscheider, K., Bassi, C., Puolakkainen, P. A., Beger, H. G.: Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by Procalcitonin (PCT); *Ann Surg* 245 (2007) 745-754

- REG 08: Regnér, S., Manjer, J., Appelros, S., Hjalmarsson, C., Sadic, J., Borgström, A.: Protease activation, pancreatic leakage and inflammation in acute pancreatitis: differences between mild and severe cases and changes over the first three days; *Pancreatology* 8 (2008) 600-607
- REM 05: Remes-Troche, J. M., Duarte-Rojo, A., Morales, G., Robles-Díaz, G.: Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis; *World Journal of Gastroenterology* 11 (2005) 7018-7023
- SAN 02: Sandberg, A. A., Borgström, A.: Early prediction of severity in acute pancreatitis. Is this possible?. *Journal of the Pancreas (Online)* 3 (2002) 116-125
- SAN 10: van Santwoort, H. C., Besselink, M. G., Bakker O. L., Hofker, H. S., Boermeester, M. A., Dejong, C. H., van Goor, H., Schaapherder, A. F., Bollen, T. L., van Ramshorst, B., Nieuwenhuijs, V. B., Timmer, R., Laméris, J. S., Kruijt, P. M., Manusama, E. R., van der Harst, E., van der Schelling, G. P., Karsten, T., van Laarhoven, C. J., Rosman, C., Bosscha, K., de Wit, R. J., Houdijk, A. P., van Leeuwen, M. S., Buskens, E., Gooszen, H. G., for the Dutch Pancreatitis Study Group: A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis; *The New England Journal of Medicine* 362 (2010) 1491-1502
- SAN 96: Sandoval, D., Gukovskaya, A., Reavey, P., Gukovsky, S., Sisk, A., Braquet, P, Pandol, S. J., Poucell-Hatton, S: The role of neutrophils and platelet-activating factor in mediating experimental pancreatitis; *Gastroenterology* 111 (1996) 1081-1091
- SAT 04: Satoh, H., Harada, M., Tashiro, S., Shiroya, T., Imawaka, H., Machii, K.: The effect of continuous arterial infusion of Gabexate Mesilate (FOY-007) on experimental acute pancreatitis; *The Journal of Medical Investigation* 51 (2004) 186-193
- SAT 07: Sathyanarayan, G., Garg, P. K., Prasad, H. K., Tandon, R. K.: elevated level of interleukin-6 predicts organ failure and severe disease in patients with acute pancreatitis; *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 22 (2007) 550-554
- SCH 1999: Scheingraber, S., Rehm, M., Sehmisch, C., Finsterer, U: Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery; *Anesthesiology* 90 (1999) 1265-70
- SCO 93: Scott, P., Bruce, C., Schofield, D., Shiel, N., Braganza, J. M., McCloy, R. F.: Vitamin C status in patients with acute pancreatitis; *British Journal of surgery* 80 (1993) 750-754
- SEV 03: Sevillano, S., De la Mano, A. M, De Dios, I., Ramudo, L., Manso, M. A.: Major pathological mechanisms of acute pancreatitis are prevented by N-Acetylcysteine; *Digestion* 68 (2003) 34-40

- SEV 03a: Seyama, Y., Otani, T., Matsukura, A., Makuuchi, M.: The pH modulator Chloroquine blocks Trypsinogen Activation Peptide generation in Cerulein-induced pancreatitis; *Pancreas* 26 (2003) 15-17
- SHA 99: Sharma, V. K., Howden, C. W.: Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis; *The American Journal of Gastroenterology* 94 (1999) 3211-3214
- SHI 08: Shinzeki, M., Ueda, T., Takeyama, Y., Yasuda, T., Matsumura, N., Sawa, H., Nakajima, T., Matsumoto, I., Fujita, T., Ajiki, T., Fujino, Y., Kuroda, Y.: Prediction of early death in severe acute pancreatitis; *Journal of Gastroenterology* 43 (2008) 152-158
- SIM 00: Simchuk, E. J., Traverso, L. W., Nukui, Y., Kozarek, R. A.: Computed Tomography Severity Index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis; *The American Journal of Surgery* 179 (2000) 352-355
- SIN 09: Singh, V. K., Wu, B. U., Bollen, T. L., Repas, K., Maurer, R., Johannes, R. S., Mortelet, K. J., Conwell, D. L., Banks, P. A.: A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis; *The American Journal of Gastroenterology* 104 (2009) 966-971
- SIN 09a: Singh, V. K., Wu, B. U., Bollen, T. L., Repas, K., Maurer, R., Mortelet, K. J., Banks, P. A.: Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis; *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 7 (2009) 1247-1251
- SIR 07: Siriwardena, A. K., Mason, J. M., Balachandra, S., Bagul, A., Galloway, S., Formela, L., Hardmann, J. G., Jamdar, S.: Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis; *Gut* 56 (2007) 1439-1444
- STI 07: Stimac, D., Damir, D. M., Radic, M., Krznaric, I., Mazur-Grbac, M., Perkovic, D., Milic, S., Golubovic, V.: The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis; *Am J Gastroenterol* 102 (2007) 997-1004
- SUZ 93: Suzuki, T., Naruse, S., Yanaihara, N.: The inhibitory effect of Octreotide on exocrine pancreatic secretion in conscious dogs; *Pancreas* 8 (1993) 226-232
- TAK 01: Takeda, K., Yamauchi, J., Shibuya, K., Sunamura, M., Mikami, Y., Matsuno, S.: Benefit of continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic in the management of acute necrotizing pancreatitis; *Pancreatology* 1 (2001) 668-673
- TAK 96: Takeda, K., Matsuno, S., Sunamura, M., Kakugawa, Y.: Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis; *The American Journal of Surgery* 171 (1996) 394-398

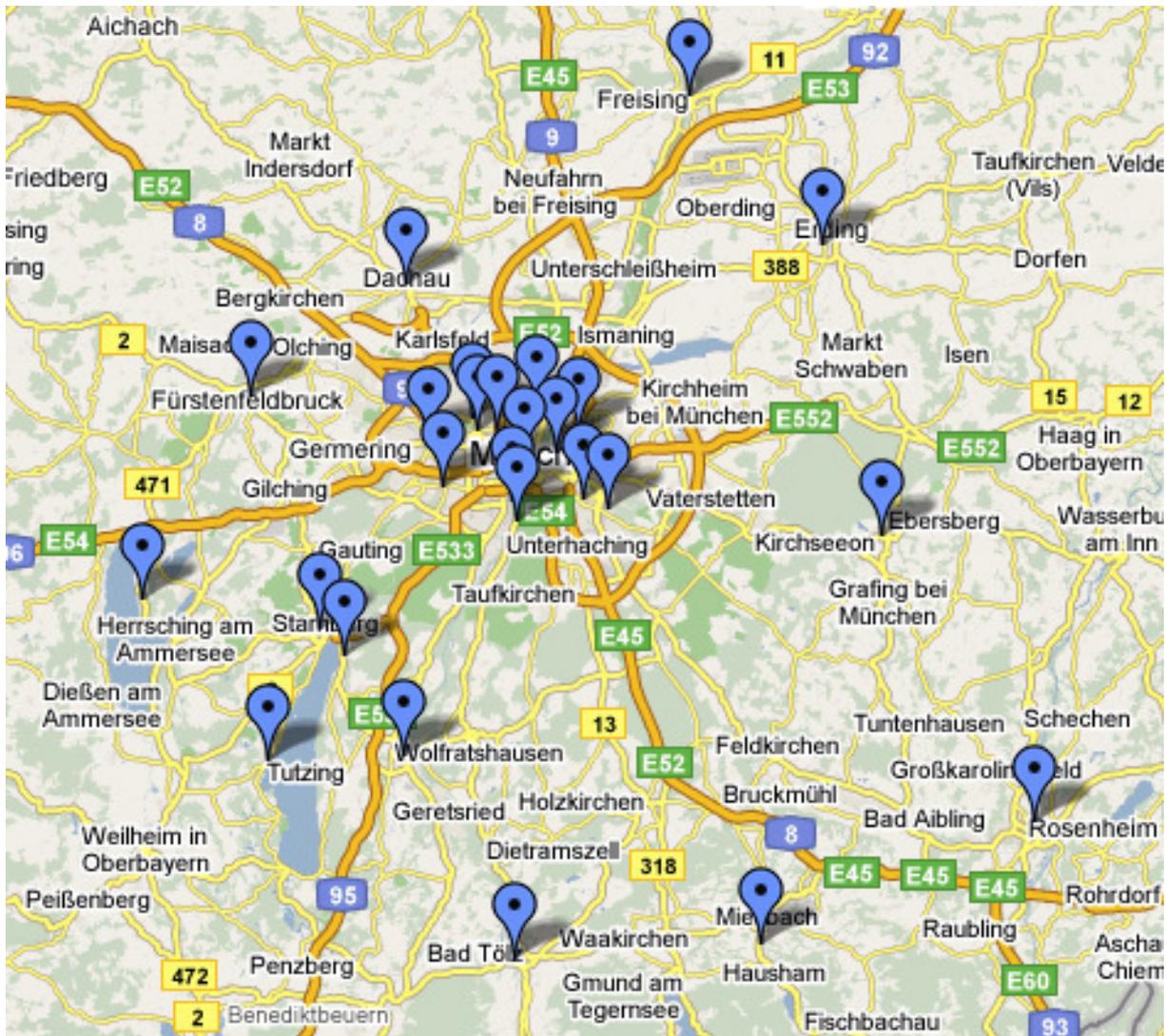
- TEN 13: Tenner, S., Baillie, J., DeWitt, J., Vege, S. S.: American College of Gastroenterology Guideline: Management of acute pancreatitis; *American Journal of Gastroenterology* 108 (2013) 1400-1415
- TIE 93: Tietz N. W., Shuey, D. F: Lipase in Serum – The elusive Enzyme: An overview; *Clin. Chem* 39 (1993) 746-756
- UHL 99: Uhl, W., Büchler, M. W., Malfertheiner, P., Berger, H. G., Adler, G., Gaus W. and the German Pancreatitis Study Group: A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis; *Gut* 45 (1999) 97-104
- VAL 92: Valderrama, R., Pérez-Mateo, M., Navarro, S., Vázquez, N., Sanjosé, L., Adrián, M. J., Estruch, J.: Multicenter double-blind trial of gabexate mesylate (FOY) in unselected patients with acute pancreatitis; *Digestion* 51 (1992) 65-70
- VAR 00: Varghese, J. C., Liddell, R. P., Farrell, M. A., Murray, F. E., Osborne, D. H., Lee, M. J.: Diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography and ultrasound compared with direct cholangiography in the detection of choledocholithiasis; *Clinical radiology* 55 (2000) 25-35
- VAR 97: Varga, I, Sz., Matkovics, B., Czako, L., Hai, D. Q., Kotorman, M., Takacs, T., Sasvari, M.: Oxidative stress changes in L-Arginine-induced pancreatitis in rats; *Pancreas* 14 (1997) 355-359
- VIR 03: Virlos, I. T., Mason, J., Schofield, D., McCloy, R. F., Eddleston, J. M., Siriwardena, A. K.: Intravenous n-acetylcysteine, ascorbic acid and selenium-based anti-oxidant therapy in severe acute pancreatitis; *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 12 (2003) 1262-1267
- VIR 07: Viremouneix, L., Monneuse, O., Gautier, G., Gruner, L., Giorgi, R., Allaouchiche, B., Pilleul, F.: Prospective evaluation of nonenhanced MR imaging in acute pancreatitis; *Journal of magnetic resonance imaging* 26 (2007) 331-338
- WAN 09: Wang, G.-J., Gao, C.-F., Wei, D., Wang, C., Ding, S.-Q.: Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis; *World J Gastroenterol* 15 (2009) 1427-1430
- WAN 13: Wang, R., Yang, F., Wu, H., Wang, Y., Huang, Z., Hu, B., Zhang, M., Tang, C.: High-dose versus low-dose octreotide in the treatment of acute pancreatitis: A randomized controlled trial; *Peptides* 40 (2013) 57-64
- WAN 99: Wang, X., Sun, Z., Börjesson, A., Haraldsen, P., Aldman, M., Deng, X., Leveau, P., Andersson, R.: Treatment with Lexipafant ameliorates the severity of pancreatic microvascular endothelial barrier dysfunction in rats with acute hemorrhagic pancreatitis; *International Journal of Pancreatology* 25 (1999) 45-52

- WEL 03: Welsch, U. 2003, 1. Auflage: Lehrbuch Histologie 362-366, 398-403 Urban und Fischer, München- Jena
- WER 03: Werner, J., Hartwig, W., Uhl, W., Müller, C., Büchler, M. W.: Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute Pancreatitis; *Pancreatology* 3 (2003) 115-127
- WHI 04: Whitcomb, D. C. : Mechanisms of disease: advances in understanding the mechanisms leading to chronic pancreatitis; *Nature Clinical Practice Hepatology & Gastroenterology* 1 (2004) 46-52
- WHI 04a: Whitcomb, D. C.: Value of genetic testing in the management of pancreatitis; *Gut* 53 (2004) 1710-1717
- WHI 06: Withcomb, D. C., PH. D.: acute pancreatitis; *New England Journal of Medicine* 354 (2006) 2142- 2150
- WIL 99: Williams, E. L., Hildebrand, K. L., McCormick, S. A., Bedel, M. J.: The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0,9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers; *Anesthesia and Analgesia* 88 (1999) 999-1003
- WILC 83: Wilcox, C. S.: Regulation of renal blood flow by plasma chloride; *J Clin Invest* 71 (1983) 726-735
- WILK 01: Wilkes, N. J., Woolf, R., Mutch, M., Mallett, S. V., Peachey, T., Stephens, R., Mythen, M. G.: The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients; *Anesth Analg* 93 (2001) 811-816
- WU 08: Wu, B. U., Johannes, R. S., Sun, X., Tabak, Y., Conwell, D. L., Banks, P. A.: The early prediction of mortality in acute pancreatitis: A large population-based study; *Gut* 57 (2008) 1698-1703
- WU 09: Wu, B. U., Johannes, R. S., Sun, X., Conwell, D. L., Banks, P. A.: Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis; *Gastroenterology* 137 (2009) 129-135
- WU 11: Wu, B. U., Hwang, J. Q., Gardner, T. H., Repas, K., Delee, R., Yu, S., Smith, B., Banks, P. A., Conwell, D.: Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 9 (2011) 710-717
- XUE 09: Xue, P., Deng, L.-H., Zhang, Z.-D., Yang, X.-N., Wan, M.-H., Song, B., Xia, Q.: Effect of antibiotic prophylaxis on acute necrotizing pancreatitis: Results of a randomized controlled trial; *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 24 (2009) 736-742

- XUE 14: Xue, J., Habtezion, A.: Carbon monoxide-based therapy ameliorates acute pancreatitis via TLR4 inhibition: *The Journal of Clinical. Investigation* 124 (2014) 437- 447
- YAD 02: Yadav, D., Agarwal, N., Pitchumoni C. S.: A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis; *The American Journal of Gastroenterology* 97 (2002) 1309-1318
- YAN 01: Yan, S. B., Helterbrand, J. D., Hartman, D. L., Wright, T. J., Bernard, G. R.: Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis; *Chest* 120 (2001) 915-922
- YUK 03: Yuksel, M., Okajima, K., Uchiba, M., Okabe, H.: Gabexate Mesilate, a synthetic Protease-inhibitor, inhibits Lipopolysaccharide-induced TNF  $\alpha$  production by inhibiting activation of both nuclear factor-  $\kappa$ B and Activator Protein-1 in human monocytes; *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 305 (2003) 298-305

## Anhang

### 1. Teilnehmende Kliniken



# PROST 2008 Pancreatitis during Oktoberfest Study

## Auswertungsbogen: Genese der akuten Pankreatitis

**Patientendaten:**

Name, Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Geschlecht:  weiblich  männlich Größe: \_\_\_\_ cm Gewicht: \_\_\_\_ Kg

Ethnische Zugehörigkeit: \_\_\_\_\_ Wohnhaft in \_\_\_\_\_

Aufnahmedatum: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008 \_\_\_\_:\_\_\_\_ Uhr

Schmerzbeginn: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008 \_\_\_\_:\_\_\_\_ Uhr

Schmerzintensität: kein Schmerz 0 – 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10 unerträglich

Erstereignis?  ja  nein, frühere Episoden: \_\_\_\_\_

Nikotinkonsum: aktuell: \_\_\_\_ Zigaretten/Tag chronisch: \_\_\_\_ pack years

Verdachtsdiagnose des Patienten: \_\_\_\_\_

Differentialdiagnosen des Patienten: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Eigentherapie:  nein  ja: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Erster Arztkontakt: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008 \_\_\_\_:\_\_\_\_ Uhr

Hausarzt  Krankenhaus Beweggründe: \_\_\_\_\_

Diagnose: \_\_\_\_\_

Weitere Arztkontakte: \_\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008 \_\_\_\_:\_\_\_\_ Uhr

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 2008 \_\_\_\_\_ Uhr

Beweggründe: \_\_\_\_\_

Präklinische Diagnostik: \_\_\_\_\_

Präklinische Befunde: \_\_\_\_\_

Das Krankheitsbild Bauchspeicheldrüsenentzündung war bekannt  ja  nein

Halten sie das Krankheitsbild für gefährlich?  ja  nein

Wussten Sie, dass Sie eine Bauchspeicheldrüse haben?  ja  nein

Wo liegt die Bauchspeicheldrüse? \_\_\_\_\_

Was macht die Bauchspeicheldrüse? \_\_\_\_\_

Gibt es in Ihrer Familie jemand mit Bauchspeicheldrüsenerkrankung?  ja  nein

Wer? Entzündung? Karzinom? Erstdiagnose? \_\_\_\_\_

Gallensteine waren bekannt  nein  ja, seit \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Gallensteine waren symptomatisch  nein  ja, am \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Vorerkrankungen: Diabetes mellitus Typ \_\_  nein  ja Erstdiagnose \_\_\_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Erstdiagnose \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Operationen: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Labor:** Lipase \_\_\_\_\_ mg/dl Kalzium \_\_\_\_\_ mmol/l

Glukose \_\_\_\_\_ mg/dl Leukozyten \_\_\_\_\_ G/l

Hämatokrit \_\_\_\_\_ mg/dl CRP \_\_\_\_\_ mg/dl

## biliäre Pankreatitis

- Klinik:**
- Koliken seit \_\_\_\_\_ Stunden (Tagen)
  - rechtsseitiger Oberbauchschmerz
  - acholischer Stuhl
  - dunkler Urin
  - \_\_\_\_\_

**Labor:**

Bilirubin	_____ mg/dl	Alk. Phos.	_____ mg/dl
$\gamma$ -GT	_____ mg/dl	GOT (ASAT)	_____ mg/dl
GPT (ALAT)	_____ mg/dl		

**OBS:**

<input type="checkbox"/> Cholezystolithiasis	Endosonographie:	<input type="checkbox"/> Cholezystolithiasis
<input type="checkbox"/> Choledocholithiasis		<input type="checkbox"/> Choledocholithiasis

**ERCP:**

- Choledocholithiasis
- Gallengangobstruktion

## äthyltoxische Pankreatitis

**Anamnese:**  chronischer Alkoholkonsum:

\_\_\_\_\_ Bier/Tag \_\_\_\_\_ Wein/Tag \_\_\_\_\_ Schnaps/Tag = \_\_\_\_\_ g Alkohol/d

Alkoholkonsum der letzten 7 Tage:

\_\_\_\_\_ Bier/Tag \_\_\_\_\_ Wein/Tag \_\_\_\_\_ Schnaps/Tag = \_\_\_\_\_ g Alkohol/d

Alkoholexzesse: \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_ g Alkohol/d

Oktoberfestbesuch  nein  ja, am \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008 = \_\_\_\_\_ g Alkohol/d

Andere Volksfeste:  nein  ja, am \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008 in \_\_\_\_\_

Wurden Sie von ihrem Arzt schon mal vor übermäßigem Alkoholkonsum gewarnt?

\_\_\_\_\_

**Labor:**      Alkohol      \_\_\_\_\_ g/l                      MCV      \_\_\_\_\_ mg/dl  
                 GOT (ASAT) \_\_\_\_\_ mg/dl                      GPT (ALAT) \_\_\_\_\_ mg/dl  
                  $\gamma$ -GT      \_\_\_\_\_ mg/dl                      De-Ritis-Quotient      \_\_\_\_\_

**Post-ERCP-Pankreatitis**

Datum der ERCP: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008

**Pankreatits nach Trauma/Operation**

Datum des Traumas/der Operation: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008

**Medikamenteninduzierte Pankreatitis**

Azathioprin                      Dosis:                      Einnahme seit:

Valproinsäure                      Dosis                      Einnahme seit:

\_\_\_\_\_

**Hypertriglyzeridämie**      Serumtriglyceride      \_\_\_\_\_

**Hyperkalzämie**                      Kalzium                      \_\_\_\_\_

**Mumps** Datum der Erstdiagnose: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_      Titer      \_\_\_\_\_

**Genetisch**      festgestellte Mutation      \_\_\_\_\_

**Unklare Genese**      alle anderen Ursachen ausgeschlossen?       ja       nein

# PROST 2008 Pancreatitis during Oktoberfest Study

## Auswertungsbogen: Verlauf der akuten Pankreatitis

### Patientendaten:

Patientennummer: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Name, Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### Verlauf:

Pankreatitis überlebt:  ja  nein Sterbedatum: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008

Aufnahmedatum: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008 Entlassungsdatum: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008

Liegedauer: \_\_\_\_ Tage

Ödematöse Pankreatitis:  nein  ja

Nekrotisierende Pankreatitis:  nein  ja

Röntgen Abdomen:  nein  ja Röntgen-Thorax:  nein  ja

Computertomographie:  nein  ja Anzahl: \_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008 Datum: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008

Pankreasnekrosen:  nein  ja Pankreaspseudozysten:  nein  ja

Drainageneinlage:  nein  ja Anzahl der Drainagen: \_\_\_\_

Datum der Drainageneinlage: Datum: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008 Datum: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008

Drainageneinlage: sonographiegesteuert  CT-gesteuert:  endoskopisch:

Antibiotische Therapie:  nein  ja von \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008 bis \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008

Dauer der antibiotischen Therapie: \_\_\_\_ Tage

Antibiotikum: \_\_\_\_\_

Keimnachweise: \_\_\_\_\_

Enterale Ernährung ab dem \_\_\_\_ . Tag nach Schmerzbeginn

Parenterale Ernährung:  nein  ja, für \_\_\_\_ Tage

Intensivaufenthalt:

nein  ja von \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008 bis \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008 Liegedauer: \_\_\_\_ Tage

Beatmung:  nein  ja von \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008 bis \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008

Nierenversagen:  nein  ja

Nierenersatzverfahren:  nein  ja von \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008 bis \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008 = \_\_\_\_ Tage

Kreislaufversagen:  nein  ja

Katecholamintherapie:  nein  ja von \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008 bis \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008

= \_\_\_\_ Tage

Körpergewicht bei Entlassung: \_\_\_\_ Kg Veränderung zur Aufnahme: +/- \_\_\_\_ Kg

Endoskopische Nekrosenausräumung:  nein  ja

Chirurgische Interventionen am Pankreas:  nein  ja, am \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008

---

Cholezystektomie:  nein  ja, am \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008

geplant:  nein  ja, am \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ERCP:  nein  ja, am \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008

Einleitung von Maßnahmen zum Alkoholentzug:  nein  ambulant  stationär

Rehabilitation:  nein  ja von \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ bis \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Rehabilitationsdauer: \_\_\_\_ Tage

Sonstiges: \_\_\_\_\_

#### 4. Charlson Komorbiditätsindex (CHA 87)

Punkte	Bedingungen
1	Myokardinfarkt Herzinsuffizienz Periphere Gefäßerkrankung cerebrovaskuläre Erkrankung Demenz chronische Lungenerkrankung Bindegewebserkrankungen Geschwüre milde Lebererkrankungen Diabetes
2	Hemiplegie moderate oder schwere Nierenerkrankungen Diabetes mit Endorganschädigung jeder Tumor Leukämie Lymphom
3	moderate oder schwere Lebererkrankung
6	metastasierter solider Tumor AIDS

## **Danksagung**

Ich möchte mich herzlich bei den vielen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. med. Veit Phillip (II. medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, München) für rezidivierendes korrigieren meiner Arbeit. Er war immer greifbar und half bei Fragen und Problemen sofort.

Bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Wolfgang Huber möchte ich mich ebenfalls zutiefst bedanken, zum einen für Korrekturlesungen, zum anderen dafür, dass auch nach Jahren das Interesse an der Fertigstellung meiner Arbeit nicht erlosch.

Zudem möchte ich an dieser Stelle auch meinen Doktorgeschwistern Frank Hagemes, Sandra Lorenz und Ulrike Mattheis für das gemeinsame Sammeln und Teilen der Daten danken.

Herrn Konrad Brand von der Controlling-Abteilung des Klinikums rechts der Isar bin ich zu Dank verpflichtet für das zur Verfügung stellen unzähliger Kostenaufstellungen und geduldiger Erklärung Derselbigen. Ebenso danke ich dem Institut für Statistik der TU für Unterstützung bei den statistischen Analysen.

Für nicht medizinische Unterstützung möchte ich vor allem folgenden Personen meinen Dank aussprechen:

Christine Büchs als Fachfrau der deutschen Sprache für die mühevollen und gewissenhaften Durchkorrektur vor allem bezgl. Zeichensetzung und Semantik;

Meinem Mann für das unermüdliche Drängen zur Fertigstellung der Arbeit und Übernahme der Kinderbetreuung in dieser Zeit, sowie für Hilfe bei der Formatierung;

Meinen Eltern, die mir meinen Lebensweg ermöglicht haben.