

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik II
Klinik der Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. Julia Mayerle

**Prospektive Validierung des Chronic Pankreatitis Prognosis Score (COPPS) in
einer internationalen, multizentrischen Kohorte**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Annamaria Garbe

aus

Debrecen (Ungarn)

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Julia Mayerle
Mitberichterstatter: PD Dr. Michael Lauseker
PD Dr. Michael Haas

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Georg Beyer

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.05.2024

Für Clara und Romy

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	6
2. Einleitung	8
2.1 Chronische Pankreatitis	8
2.2 Epidemiologie	9
2.2.1 Inzidenz	9
2.2.2 Prävalenz	9
2.2.3 Letalität	10
2.3 Ätiologie	11
2.3.1 Alkohol- und Nikotinabusus	11
2.3.2 Idiopathische CP	12
2.3.3 Hereditäre Pankreatitis	12
2.3.4 Autoimmune Pankreatitis	12
2.3.5 Seltene Ursachen der CP	13
2.4 Diagnostik der CP	15
2.5 Therapie der CP	17
3. Klassifikation der CP	20
4. Fragestellung und Zielsetzung	28
5. Patienten, Material und Methoden	29
5.1 Patienten, Studiendesign und Ziel	29
5.2 Endpunkte	35
5.3 Einschlusskriterien	36
5.4 Schätzung des Stichprobenumfangs	37
5.5 Statistische Auswertung	38
5.5.1 Deskriptive Statistik	39
6. Ergebnisse	42
6.1 Geografische Verteilung und Studienkohorte	42
6.2 Statistische Auswertung	57
7. Diskussion	64
7.1 Diskussion der Methoden	65
7.1.1 Patienten, Studiendesign und Ziel	65
7.1.2 Einschlusskriterien	66
7.2 Diskussion der Ergebnisse	67
7.2.1 Geografische Verteilung und Studienkohorte	67
7.2.2 Ätiologie	69
7.2.3 Krankenhauseinweisungen und Gesamtverweildauer	70
7.2.4 Ein-Jahres-Letalität	73
7.2.5 Vergleich mit früheren Klassifikationen der CP	75

7.3 COPPS und die sozioökonomischen Auswirkungen der CP	78
7.4 COPPS und mögliche Behandlungsempfehlungen sowie –.....	79
bewertungen	79
7.5 Schlussfolgerung	80
8. Abstract	81
9. Literaturverzeichnis	83
10. Anhang	90
10.1 Abbildungsverzeichnis	90
10.2 Tabellenverzeichnis	90
10.3 Ethikvotum	91
10.4 Studienprotokoll und Patienteninformation.....	92
10.4.1 Studienprotokoll.....	92
10.4.2 Patienteninformation und Einverständniserklärung	99
10.5 Affidavit	103
10.6 Publikationen	104
10.7 Danksagung.....	105

1. Abkürzungsverzeichnis

AICP	Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis
AIP	Autoimmune Pankreatitis
AP	Akute Pankreatitis
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall
COPPS	Chronic Pancreatitis Prognosis Score
CP	Chronische Pankreatitis
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
ePI	exokrine Pankreasinsuffizienz
ERCP	Endoskopisch-Retrograde-Cholangio-Pankreatikographie
EUS	Endosonografie
HbA1c	glykiertes Hämoglobin A1
ICDC	Internationale Konsensus-Diagnosekriterien
IDCP	idiopathische duktozentrische Pankreatitis
LPSP	lymphoplasmazelluläre sklerosierende Pankreatitis
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NRS	Numerische Rating-Skala
py	pack year
TP	tropische Pankreatitis
TRIPOD	Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis

VAS Visuelle Analogskala
WHO Weltgesundheitsorganisation

2. Einleitung

2.1 Chronische Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis (CP) stellt eine chronische, nicht infektiöse, meist schubartig verlaufende Entzündung des Pankreas dar, welche durch persistierende, morphologische Veränderungen und Funktionsverlust gekennzeichnet ist. Durch den Entzündungsprozess kommt es zum Verlust des vitalen Pankreasgewebes, welches in nicht-funktionsfähiges Binde- und Kollagengewebe umgewandelt wird. Es resultiert eine exokrine und/oder endokrine Insuffizienz. Das Krankheitsbild ist durch weitere typische Komplikationen gekennzeichnet. Das veränderte Pankreasgewebe kann zur Stenosierung der Gallen- und Pankreaswege führen, den Dünndarm komprimieren und die Entstehung von Pseudozysten begünstigen. Die exokrine Insuffizienz führt unbehandelt zur Mangelernährung und Kachexie (1,2). Wiederkehrende, gürtelförmige Oberbauchschmerzen stellen das Leitsymptom der CP dar, welche häufig zu Beginn der Erkrankung auftreten. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es zu endokrinem sowie exokrinem Funktionsverlust und deren Folgeerkrankungen. Eine Verkalkung des Pankreasgewebes sowie der Drüsengänge ist pathognomisch für die CP. Im Verlauf der Erkrankung ist das Lebenszeitrisiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms je nach Ätiologie der CP um das 13- bis 45- fache erhöht (77). Wiederkehrende, Analgetika bedürftige Schmerzepisoden führen zu einer verminderten Lebensqualität im emotionalen und sozialen Bereich (3). Patienten mit einer CP haben im Vergleich zur Normalbevölkerung eine geringere Lebensqualität und eine verkürzte Lebenserwartung (1,2,4-7).

2.2 Epidemiologie

2.2.1 Inzidenz

Die weltweite Inzidenz der CP liegt laut einer aktuellen Studie aus dem Jahre 2019 bei 10 pro 100.000 Einwohnern. Dabei ist die Inzidenz der Männer mit 12 pro 100.000 Einwohner höher als bei Frauen. Insgesamt sind überwiegend Patienten mittleren und höheren Alters betroffen (8). In früheren Studien aus Mexiko mit Daten aus dem Jahre 1975-1987 (9), den USA (1940-1988) (10) und Dänemark im Jahr 1981 (11) wurde eine Inzidenz von 4 pro 100.000 angegeben (12). Eine weitere Studie aus den Vereinigten Staaten zeigt ebenfalls einen Anstieg der Inzidenz von 2,94/100.000 zu 4,35/100.000 Personenjahren zwischen 1977-2006 (13). Dabei ist die Inzidenz der CP bei Afro-Amerikanern höher als bei Kaukasiern (2)(14). Zu den am meisten gestellten benignen gastroenterologischen Diagnosen in den Vereinigten Staaten zählten 2016 die CP und die AP (15). Da der Alkoholkonsum die Hauptursache der CP darstellt, steigt die Inzidenz im Verhältnis zum Alkoholkonsum der Gesamtbevölkerung an (16). Da der weltweite Alkoholkonsum von 1990-2017 um 70% gestiegen ist (17), kann auch mit einem weiteren Anstieg der Inzidenz der CP gerechnet werden. Der Anstieg des Alkoholkonsums ist in den westlichen Industrieregionen sowie in den Entwicklungsländern wie China und Indien festzustellen (18,19). Ursache des Anstiegs des Alkoholkonsums waren eine Zunahme der Weltbevölkerung und eine Zunahme des Alkoholkonsums pro Kopf. Dabei zeigten sich jedoch große regionale Unterschiede sowie die Verteilung zwischen Männern und Frauen.

2.2.2 Prävalenz

Daten zur Prävalenz der CP in der Allgemeinbevölkerung sind rar. Im Jahr 2006 lag die Prävalenz der CP in Olmsted County, Minnesota, USA, welche durch eine prospektive Verwaltungsdatenbank erhoben wurde, bei 42 pro 100.000 Einwohnern. Die Prävalenz war in der Altersgruppe der 45 bis 74-Jährigen am höchsten. Zudem zeigten sich ebenfalls

Unterschiede in der Geschlechterverteilung. Bei den Männern lag die Prävalenz bei 52, bei Frauen bei 34 pro 100.000 Einwohnern. Eine prospektive Studie über die Inzidenz und Prävalenz der CP im Jahr 2003 in Frankreich ergab eine Prävalenz von 26,4 pro 100.000 Einwohnern (20). Eine landesweite Datenerhebung in der japanischen Bevölkerung im Jahr 2011 zeigte mit 52 pro 100.000 Einwohnern (8) eine ähnlich hohe Prävalenz als in Olmsted County, Minnesota, USA 2006. Demgegenüber lag die Prävalenz der CP in Japan im Rahmen einer Datenerhebung im Jahr 1994 noch bei 32 pro 100.000 Einwohner (21). China konnte ebenfalls eine Zunahme der Prävalenz der CP aufzeigen. Von 1996 bis 2003 stieg diese von 3,08 pro 100.000 Einwohnern auf 13,52 pro 100.000 Einwohner (22). Hier ist eine weltweite, deutliche Zunahme der Prävalenz zu erkennen. Diese basieren vermutlich auf den zuvor genannten Ursachen.

2.2.3 Letalität

In Deutschland wurden im Jahr 2017 24 pro 100.000 Einwohner aufgrund der CP stationär aufgenommen und behandelt. Im selben Jahr lag die Letalität bei Patienten mit CP in Deutschland, welche im Krankenhaus verstarben, bei 1,8%. Die Letalität auf Grund der CP konnte innerhalb von 6,3-9,8 Jahren mit 12,8-19,8% angegeben werden. Die Gesamtletalität lag zum gleichen Zeitpunkt bei 28,8-35,0%. Da Alkoholkonsum eine der Hauptursachen der CP darstellt, zeigt ein Fortführen des Alkoholkonsums eine signifikant verminderte Lebenserwartung (23). Zudem liegt bei Patienten mit einer CP eine 3,6-fache erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung vor. In einer altersadjustierten Vergleichsgruppe konnte eine 10-Jahres Überlebensrate von 70% im Vergleich zu 93% und eine 20-Jahres-Überlebensrate von 45% im Vergleich zu 65% erfasst werden. 33% der Patienten mit einer CP üben ihren Beruf nicht mehr aus (24) und 40% werden arbeitslos, arbeitsunfähig oder gehen in den Vorruhestand (25). Dies hat schwerwiegende sozioökonomische Folgen für die Bevölkerung und für das Gesundheitssystem (1,23).

2.3 Ätiologie

2.3.1 Alkohol- und Nikotinabusus

Alkoholabusus

Bei der CP kommt es im Rahmen einer chronischen, fortlaufenden Entzündung zu einem Verlust von funktionstüchtigem exokrinem Pankreasparenchym. Die Ursache dieses destruktiven Vorgangs weist regionale, geschlechtsspezifische sowie altersabhängige Unterschiede auf. In den Industrieländern stellt mit 70-85% ein erhöhter Alkoholkonsum die häufigste Ursache der CP dar. Die Inzidenz der CP steigt in Abhängigkeit des Alkoholkonsums (Dauer und Menge) in der Bevölkerung. Damit man den Alkoholkonsum als alleinige Ursache der CP anführen kann, muss ein täglich durchschnittlicher Alkoholkonsum von mehr als 80g Alkohol über 6-12 Jahren erfolgt sein (2,16). Da jedoch auch genetische Faktoren eine Rolle bei der Entstehung der CP spielen (26), kann dennoch kein definitiver Schwellenwert der zu konsumierenden Alkoholmenge genannt werden, um eine CP auszulösen. Levy et al. konnten 1995 in einer Studie zeigen, dass ein logarithmischer und kein linearer Zusammenhang zwischen der konsumierten Alkoholmenge und des relativen Risikos, eine CP zu entwickeln, besteht. 10 % der Alkoholiker entwickeln eine CP (27).

Nikotinabusus

Bisher ist der Nikotinkonsum nicht als alleiniger Auslöser, sondern als unabhängiger und auf der Bevölkerungsebene wahrscheinlich wichtigste Risikofaktor für die Entstehung der CP anerkannt. Es konnte gezeigt werden, dass auch ohne Alkoholkonsum, allein durch den Nikotinkonsum, das Risiko, eine CP zu entwickeln, um das 3-fache erhöht ist (28,29). Zudem zeigt sich im Krankheitsverlauf der CP bei Patienten mit einem Nikotinabusus ein deutlich schnelleres Voranschreiten der Erkrankung. Es kommt häufiger zu Exazerbationen der CP mit Schmerzen, Zunahme der Kalzifikationen im Pankreasgewebe und zur Entwicklung eines Diabetes mellitus (29,30).

2.3.2 Idiopathische CP

Mit 10-30% stellt die idiopathische CP die zweithäufigste Entität der CP in westlichen Industrieländern dar. Bei Patienten mit idiopathischer CP liegen in fast 50% der Fälle eine genetische Veränderung vor, so genannte Suszeptibilitätsgene, welche die Entstehung der CP begünstigen. Suszeptibilitätsgene bezeichnen dabei Abschnitte auf der menschlichen DNA, welche durch den Einfluss von Umgebungsbedingungen, wie im Fall der CP der Alkoholkonsum, das Risiko, an einer multifaktoriellen Erkrankung zu erkranken, erhöhen. Sie sind jedoch auch in der Lage, ohne bestimmte Umwelteinflüsse eine Erkrankungsentstehung zu begünstigen (31). Histologisch kommt es im Krankheitsverlauf zu einer späteren pathognomonischen Verkalkung des Pankreasgewebes im Gegensatz zur AICP (106).

2.3.3 Hereditäre Pankreatitis

Mutationen in den Trypsinogen-Genen PRSS1 verursachen eine hereditären CP; die häufigste Pankreatitis im Kindesalter, welche autosomal-dominant vererbt wird (2,32). Da eine Penetranz von 80% für die Trypsinogen-Gene vorliegt, erkrankt nicht jeder Mutationsträger innerhalb einer Familie (33).

2.3.4 Autoimmune Pankreatitis

Seit 1995 stellt die Autoimmune Pankreatitis (AIP), welche häufig in Asien vorkommt, eine seltene, aber gut behandelbare Entität der CP dar. Sie zeigt ähnliche Gegebenheiten wie die anderen Formen der CP (2). Die AIP präsentiert sich typischerweise klinisch mit einer obstruktiven Cholestase, therapeutisch mit einem guten Ansprechen auf eine Steroidtherapie, histologisch mit einem nachweisbaren lymphoplasmazellulären Infiltrat sowie einer Fibrose. Im Gegensatz zur CP sind die fibrotischen Veränderungen des Pankreasgewebes sowie der Funktionsverlust bei einer Erhaltungstherapie mit Steroiden reversibel (34-38). Das Leitsymptom der AIP sind abdominelle Schmerzen sowie ein Ikterus. Es werden je nach

Histologie, klinischer Darstellung sowie Epidemiologie zwei Formen der AIP unterschieden (39,40): Typ 1 (lymphoplasmazelluläre sklerosierende Pankreatitis, LPSP) und Typ 2 (idiopathische duktozentrische Pankreatitis, IDCP). Verkalkungen des Pankreas, welche pathognomisch für die CP sind, sind für die AIP untypisch (41). Zudem sind bei der AIP Typ 1 extrapankreatische Manifestationen bekannt (23). Die Diagnosestellung der AIP erfolgt anhand der Internationalen Konsensus-Diagnosekriterien (ICDC). Da es bei der AIP zu tumorösen Veränderungen im Pankreasparenchym kommen kann, stellt das Pankreaskarzinom eine schwierige Differenzialdiagnose dar (40,42). Am häufigsten wird die AIP in Japan diagnostiziert. Männer sind dabei doppelt so häufig betroffen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei etwa 56 Jahren mit einer Spanne von 40-60 Jahren (23).

2.3.5 Seltene Ursachen der CP

Bei ungefähr 5% der Patienten mit einer CP liegt eine seltene Ursache vor. Zu nennen sind mechanische Ursachen wie eine Pankreasgangstenose nach einem Trauma oder einer schweren AP, ein Hyperparathyreoidismus, eine Hyperkalzämie oder eine Hypertriglyzeridämie. Das Pankreas divisum als alleinige Ursache ist in den Fachkreisen noch nicht geklärt. Vermutlich führt ein alleiniges Vorhandensein eines Pankreas divisum nicht zu einer CP, sondern bedarf weiteren Risikofaktoren (1).

Eine genaue Darstellung der Ätiologie der CP ist in Tabelle 1 zu sehen.

Tabelle 1: Ätiologie der chronischen Pankreatitis

Ursache	Beispiele, Bemerkungen
Alkoholabusus	<p>Alkoholinduzierte chronische Pankreatitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hohe Inzidenz in den Industrieländern • Meist langjähriger Alkoholabusus • Kein exakter Schwellenwert der zu konsumierenden Alkoholmenge bekannt • Genetische Faktoren können eine Rolle spielen
Idiopathisch	<p>Juvenile und senile idiopathische chronische Pankreatitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • In ca. 50% genetische Prädisposition • <u>Suszeptilitätsgene:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mutation des pankreatischen Serinprotease-Inhibitor Kazal-Typ-1 (SPINK)-Gens 2. Verschiedene Mutationen des CFTR-Gens 3. Chymotrypsin-C(CTRC)-Gens 4. Mutationen im PRSS2 können vor einer Krankheitsprogredienz schützen (23)
Hereditär	<p>Hereditäre Pankreatitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genetische Veränderungen in den kationischen Trypsinogen-Genen PRSS1 mit 80% Penetranz; autosomal dominantes Vererbungsmuster (2) • Hohes Lebzeitrisiko für ein Pankreaskarzinomrisiko bei PRSS1 Mutation (bis 70-fach erhöht) (23) • Häufigste Form der CP im Kindesalter
Autoimmun	<p>Autoimmune Pankreatitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wird vorwiegend in Japan diagnostiziert • Autoimmunpankreatitis Typ 1 (lymphoplasmazelluläre sklerosierende Pankreatitis, LPSP) und Typ 2 (idiopathische duktozentrische Pankreatitis, IDCP) • Kann mit verschiedenen weiteren Autoimmunerkrankungen auftreten
Seltene	<p>Seltene Ursachen der chronischen Pankreatitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pankreasgangstenosen nach einem Trauma oder schwerer akuter Pankreatitis • Pankreas divisum, als alleinige Ätiologie jedoch umstritten • Hyperparathyreoidismus • Hypertriglyzeridämie • Hyperkalzämie • Nikotinabusus

Quelle: Modifiziert nach Beger et al. „Erkrankungen des Pankreas“ (32)

2.4 Diagnostik der CP

Durch das komplexe Erscheinungsbild der CP, ist die Diagnosestellung, besonders zu Beginn der Erkrankung, schwer. Zwischen den ersten klinischen Symptomen und der Diagnosestellung liegen häufig mehrere Jahre (23).

Die CP lässt sich in eine endgültige, wahrscheinliche und frühe CP einteilen. Die jeweiligen Diagnosekriterien wurden in den japanischen Leitlinien vorgeschlagen und werden zunehmend auch andernorts angewendet. Während die endgültige CP allein durch Kriterien in der Bildgebung diagnostiziert werden kann, benötigt die wahrscheinliche CP zusätzlich klinische Kriterien zur Diagnosestellung. Als Kriterien sind zu nennen:

- Rezidivierende Oberbauchschmerzen
- Eine zwei- bis dreifach erhöhte Konzentrationen der Lipase- oder Amylase-Aktivität im Serum oder im Urin
- Eine exokrine Insuffizienz des Pankreas mit einer fäkalen Elastasekonzentration < 200µg/g

Definitive Symptome sowie Merkmale, welche für die Diagnosestellung der frühen CP benötigt werden, stehen noch nicht zur Verfügung (2).

Bildgebung

Wird eine Bildgebung zur rein bildmorphologischen Diagnostik angewendet, wird zunächst eine Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt. Die Kriterien richten sich dabei nach der Cambridge-Klassifikation. Zeigen sich keine eindeutigen Kriterien für eine CP, wird bei bestehendem Verdacht eine Endosonografie (EUS) durchgeführt, wobei hier die Rosemont-Kriterien genutzt werden (23,43). Die höchste Sensitivität sowie Spezifität in der Bildgebung weisen demnach auch das CT (Sensitivität: 75%, Spezifität 91%), das MRT (Sensitivität: 78%, Spezifität: 96%) sowie der EUS (Sensitivität:

81%, Spezifität: 90%) im Gegensatz zum transabdominalen Ultraschall (Sensitivität: 67%, Spezifität: 98%) auf. Dennoch kann der transabdominale Ultraschall trotz geringer Sensitivität zur morphologischen Primärdiagnostik sowie im Verlauf in der klinischen Routine eingesetzt werden, da er schnell verfügbar ist und über eine geringe Strahlenbelastung verfügt (2)(23). Weitere Möglichkeiten der Bildgebung sind die Endoskopisch-Retrograde-Cholangio-Pankreatikographie (ERCP), welche allerdings nicht zu rein diagnostischen Zwecken eingesetzt wird.

Rezidivierende Oberbauchschmerzen

Um die Schmerzen bei der CP zu erfassen, sollte zunächst eine spezifische Schmerzanamnese geführt werden. Die subjektive Schmerzintensität kann dabei anhand von Schmerzskalen und Schmerzfragebögen erhoben werden (Numerische Rating-Skala (NRS), Visuellen Analogskala (VAS), Verbale Rating-Skala (VRS), Izbicki-Schmerzscore, McGill Fragebogen, Brief Pain Intervention). Sie dienen der Erfassung und der Verlaufsbeurteilung von Schmerzen sowie der Bewertung von Therapieerfolgen (2,44) (45,46). Rezidivierende Oberbauchschmerzen, häufig im Epigastrium mit gürtelförmigen Ausstrahlungen in die Flanken, treten häufig auf, gelegentlich in Kombination mit Übelkeit und Erbrechen (22,35,47). Die Schmerzintensität korreliert nicht mit dem Ausmaß der Veränderungen am Pankreasgewebe, welches durch die Bildgebung festgestellt werden kann (32).

Fäkale Elastase-1-Konzentration

Die fäkale Elastase-1-Konzentration dient zur Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz (ePI) der CP. Bei einer CP tritt die ePI meist erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf. Bei der Untersuchung wird anhand einer Stuhlprobe mittels Enzymimmunoassays die Konzentration der humanen pankreatischen Elastase bestimmt (48). Bei einer Elastasekonzentration > 500µg/g liegt eine physiologische Pankreasfunktion vor. Liegt die

Elastasekonzentration $< 200\mu\text{g/g}$, wird diese als pathologisch gewertet. Wenn lediglich 10% der Enzymaktivität vorhanden ist, wird diese meist durch einer Steatorrhoe symptomatisch (49).

2.5 Therapie der CP

Die Therapie der CP umfasst die medikamentöse-, interventionell-endoskopische Therapie sowie, falls erforderlich, die Ernährungs- und Suchtberatung. Ebenfalls kann eine psychologische Therapie eingesetzt werden. In einigen Fällen ist die operative Therapie angebracht. Es muss bedacht werden, dass die CP nicht heilbar ist. Die Therapie der CP ist komplex. Durch das komplexe Krankheitsbild, erfolgt die Therapie in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit Hausärzten, Gastroenterologen, Allgemeinchirurgen, Diabetologen, Radiologen, Ernährungsberatern, womöglich auch Suchtberatern sowie die Anästhesie zur Schmerzkontrolle. Treten Komplikationen im Krankheitsverlauf auf, sollte die Therapie in einem Pankreaszentrum erfolgen (2).

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie umfasst die Schmerztherapie, die Behandlung des pankreopriven Diabetes mellitus Typ 3c sowie der ePI (32).

Die Schmerztherapie richtet sich, laut aktueller Leitlinie der CP, in erster Linie nach dem WHO-Stufenschema, welches weltweit Anwendung findet (23). Dabei kommen Nicht-Opioidanalgetika, niedrigpotente Opioidanalgetika und hochpotente Opioidanalgetika zum Einsatz (2,23). Zusätzlich kann auf Koanalgetika wie Gabapentin oder Pregabalin, zwei Antikonvulsiva, zurückgegriffen werden. Diese dienen der Therapie der möglichen neuropathischen Schmerzen, welche bei Patienten mit einer CP häufig vorkommen. Die

Schmerztherapie sollte regelmäßig überprüft werden und bei Schmerzpersistenz oder Schmerzprogredienz eine chirurgische Vorstellung erfolgen (23,107).

Die Therapie des pankreopriven Diabetes mellitus Typ 3c wird analog zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 mit Insulin und einer diätischen Ernährungstherapie durchgeführt. Zudem kann auch Metformin, ein Biguanid aus der Gruppe der oralen Antidiabetika eingesetzt werden. Bei der CP werden die Betazellen der Langerhans Inselzellen, in welchen Insulin zur Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels hergestellt wird, durch chronische Entzündungsprozesse zerstört. Auf Grund der Hypoglykämiegefahr bei der Therapie mit Insulin und Insulinsekretagoga, wird zur Therapie der endokrinen Insuffizienz bei einem HbA1c-Wert von < 8% zunächst Metformin eingesetzt. Im Verlauf werden die meisten Patienten jedoch insulinpflichtig (50).

Diätische Maßnahmen der exokrinen Pankreasinsuffizienz bestehen aus einer absoluten Alkohol- und Nikotinkarenz. Die Mahlzeiten sollten, zu Steigerung der Verträglichkeit, in kleine Portionen eingeteilt werden. Um einer Kachexie entgegenzuwirken, kann die Aufnahme von Nahrungsfetten beibehalten werden. Bei einer Steatorrhoe durch fettreiche Kost sollte das *Pankreatin* gesteigert und bevorzugt mittelkettige Fettsäuren mit der Nahrung zugeführt werden. Eine spezielle Diät für die CP ist nicht vorhanden (50).

Die Therapie der ePI erfolgt mit *Pankreatin*. *Pankreatin* wird zur Substitutionstherapie eingesetzt und beinhaltet Verdauungsenzyme des Pankreas vom Schwein oder vom Rind. Ziel dieser Therapie ist die Steigerung der Fettresorption, welche Lipase abhängig erfolgt. Indiziert ist die Einnahme von *Pankreatin* im Rahmen der CP bei einer pathologischen fäkalen Elastase-1-Konzentration in Kombination mit klinischen Zeichen der Malabsorption oder bei einer Steatorrhoe (Stuhlfettausscheidung > 15mg/d). *Pankreatin* kann mit Protonenpumpeninhibitoren kombiniert werden. Dadurch kann das *Pankreatin*, welches eine säureinstabile Lipase beinhaltet, vor einer vorzeitigen Denaturierung geschützt werden. Ob die Therapie der ePI richtig dosiert ist, wird anhand der Klinik (Steatorrhoe, Gewichtszunahme,

Rückgang von Oberbauchschmerzen), welche der Patient angibt oder mittels spezieller Atemtests überprüft (23,50).

Weitere medikamentöse Therapiemaßnahmen beinhalten eine Steroidtherapie bei einer AIP sowie eine Vitaminsubstitution, falls nötig (23).

Interventionelle Therapie

Neben der medikamentösen Therapie können Schmerzen bei der CP auch mit interventionellen Verfahren behandelt werden. Diese wird von 30%-60% der Patienten im Krankheitsverlauf benötigt. Zu den interventionellen Verfahren gehören die endoskopische Therapie, die chirurgische Therapie sowie Denervierungsverfahren. Die endoskopische Therapie dient dabei der Behandlung von Pankreassteinen, Gallengangs- und Pankreasgangstenosen sowie der Behebung von Pankreaspseudozyten. Diese werden mittels Endoprotheseneinlage, Dilatation des Gallen- oder Pankreasgangs oder durch eine Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie behoben. Die chirurgische Therapie unterteilt sich in resezierende und drainierende operative Verfahren. Im Rahmen von Denervierungsverfahren wird bei chronischen Schmerzen eine Blockade des Plexus coeliacus oder eine thorakoskopische Splanchnieektomie durchgeführt (32,114).

3. Klassifikation der CP

Diagnose- und Klassifikationssysteme werden im medizinischen Alltag in vielen Fachbereichen der Medizin für verschiedene Krankheitsbilder angewendet. Sie werden genutzt, um Krankheitsbilder zu veranschaulichen, Abläufe im medizinischen Alltag sowie Therapiemöglichkeiten und Prognosen zu beurteilen und abzuschätzen. Zudem können Diagnosen anhand von Klassifikationssystemen dokumentiert werden (52).

Für die CP ist es weltweit bislang nicht gelungen, ein im Klinikalltag praktikables, Klassifikationssystem zu etablieren. Dies ist durch verschiedene Gegebenheiten bedingt (32):

- Der klinische Verlauf der CP ist sehr variabel (32)
- Im Frühstadium der Erkrankung ist auf Grund der geringen Sensitivität der exokrinen Funktionstestung sowie der bildgebenden Untersuchungsmethoden die Diagnosestellung der CP erschwert (53)
- Es existieren bisher keine diagnostischen oder prognostischen Biomarker (2, 54)
- Auf Grund der retroperitonealen Lage, ist es schwer das Pankreas zur Materialgewinnung für die Histologie zu biopsieren. Zudem sind histologisch nachweisbare Veränderungen meist nur fokal im Pankreas zu finden (32)
- Zwischen dem Schweregrad der Funktionseinschränkung und in der Bildgebung nachweisbaren Veränderungen lässt sich eine geringe Korrelation nachweisen (55)
- Zur Erkenntnisgewinnung der CP fehlt ein gutes Tiermodell (56)

In den letzten Jahren wurden verschieden Klassifikationen für die CP entwickelt. Jedoch ist es mit diesen Klassifikationen nicht möglich, eine Einteilung aller Patienten mit einer CP anhand der Ätiologie, verschiedener Erkrankungsstadien sowie unterschiedlicher Schweregrade vorzunehmen. Bisher fanden die Klassifikationssysteme im klinischen Alltag kaum Anwendung. Lediglich 48% der Pankreatologen nutzen solch ein System zur Klassifizierung der CP (57).

Es gibt verschiedene Anforderungen an ein Klassifikationssystem der CP. Dieses sollte (32):

- Ätiologische Risikofaktoren berücksichtigen
- Die Symptomatik erfassen welche der Patient mit einer CP präsentiert
- Modernste bildgebende Verfahren mit einbeziehen
- Unkompliziert in der Anwendung sein und schnell einen Überblick über die Erkrankung geben
- Behandlungserfolge verdeutlichen
- Wissenschaftlichen Verfahren zugutekommen um die CP besser zu verstehen

Jede bislang entwickelte Klassifikation spiegelt den jeweiligen Forschungsstand der CP wider. 1946 wurde erstmals versucht, die CP in Verbindung mit einem Alkoholabusus zu beschreiben (58). Das erste internationale Treffen mit dem Ziel der Klassifizierung der CP fand 1963 in Marseille statt (59). Es wurde auf histologischen Grundlagen zwischen einer akuten Pankreatitis (AP) und einer CP unterschieden. Das Hauptproblem der Marseille-Klassifikation ist die Notwendigkeit eines histologischen Nachweises (53). Eine mögliche Korrelation zwischen morphologischen Veränderungen und einem Funktionsverlust des Pankreas wurde nicht berücksichtigt.

1983 wurde die Cambridge Klassifizierung, das erste klinische Klassifizierungssystem für die CP, entwickelt. Sie basiert jedoch auf bildgebenden und diagnostischen Verfahren (ERCP, transabdominale Sonografie, EUS, CT/MRCP) und bezieht sich anhand von morphologischen Veränderungen auf den Schweregrad der Erkrankung (70,71). Mit dieser Klassifikation ist es möglich, anhand der Bildgebung die CP einzustufen. Schwere Komplikationen der CP, wie eine Pfortaderthrombose, Aszites oder Blutungen im Gastrointestinaltrakt werden nicht berücksichtigt (72). Die Cambridge Klassifizierung stellt aktuell den Standard dar. Dennoch ist es möglich, dass morphologische Veränderungen in der Bildgebung mögliche histologische Veränderungen der CP sowie den exakten Funktionszustand nicht widerspiegeln. So können frühe Krankheitsstadien leicht übersehen werden. Dies wurde bereits zu Beginn der Einführung der Cambridge Klassifizierung von Experten bemängelt (61,63). Im Gegensatz

dazu konnte gezeigt werden, dass die morphologischen Veränderungen mit den Schmerzen, dem Grad der Pankreasinsuffizienz sowie der Lebensqualität korrelieren (64). Ein Zusammenhang mit dem Schmerzmuster und der Schmerzintensität liegt allerdings nicht vor (65).

Mit dem 2002 entwickelten ABC-System nach Ramesh wird die CP in drei Schweregrade eingeteilt: A, B, C. Die Einteilung erfolgt anhand der Pankreasfunktion sowie der Klinik und den Komplikationen einer CP. Im klinischen Alltag ist sie leicht anwendbar. Jedoch wird darin, wie auch in der Manchester-Klassifikation, die notwendige Schmerztherapie und Schmerzreduktion nicht berücksichtigt. Chirurgische Interventionen werden nicht erfasst. Mit diesem System ist es zudem nicht möglich, Patienten in die jeweiligen Klassen einzuteilen, welche Komplikationen der CP vorweisen, jedoch nicht unter abdominellen Schmerzen leiden.

Die 2006 entwickelte Manchester-Klassifikation unterteilt die CP in eine milde, moderate und Endstadiumerkrankung. Berücksichtigt wird dabei die Klinik, die Pankreasfunktion sowie die Morphologie. Vorteil dieses Systems ist die leichte Anwendbarkeit. Dennoch weist es Lücken in der Berücksichtigung der Schmerzen, dem Leitsymptom der CP, sowie des Analgetikabedarfs auf. Therapeutische Interventionen wurden nicht gewichtet (32). In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die Manchester-Klassifikation den Krankheitsverlauf der CP anzeigen kann (66).

2007 wurde eine weitere Klassifikation für die CP entwickelt. Die M-ANNHEIM-Klassifikation ermöglicht die Einteilung der CP nach Ätiologie, Stadien und Schweregrad der Erkrankung. Dieses System geht von der Annahme aus, dass die CP durch zahlreiche Risikofaktoren und deren Zusammenwirken entsteht. Der Name der Klassifikation setzt sich wie folgt zusammen: Multiple Risikofaktoren, Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, Ernährungsfaktoren (nutritional factors), Hereditäre Faktoren, Efferente Pankreasgangveränderungen, Immunologische Faktoren, sonstige und seltene Metabolische Faktoren (miscellaneous and rare metabolic factors). Bei der Berechnung werden die Schmerzangaben des Patienten, die Schmerzmedikation, chirurgische Interventionen, endokrine und exokrine Insuffizienz des

Pankreas, bildgebende Verfahren (ERCP, CT, US, MRT/MRCP, EUS) sowie Komplikationen berücksichtigt. Die Kriterien der Bildgebung orientieren sich dabei an der Cambridge-Klassifikation (62). Die Diagnosestellung erfolgt anhand der Kriterien der Konferenz in Zürich 1997 (67) in eine wahrscheinliche und gesicherte CP. Eine erste akute, nicht-biliäre Pankreatitis wird ebenfalls als mögliche CP gewertet. Die Stadieneinteilung erfolgt in eine asymptomatische CP und eine symptomatische CP. Die symptomatische CP wird in weitere vier Unterpunkte unterteilt: 1). Ohne Pankreasinsuffizienz 2). Mit partieller Pankreasinsuffizienz 3). Mit kompletter Pankreasinsuffizienz 4). Mit kompletter Pankreasinsuffizienz ohne Schmerzen. Zur Berechnung des Schweregrades wird ein Punktesystem (0-24 Punkte) verwendet. Es fließen folgende Angaben mit ein: Schmerzangabe des Patienten, verabreichte Medikation, das Vorliegen von chirurgischen Interventionen, die exokrine Pankreasfunktion, Kriterien in der Bildgebung sowie das Vorhandensein von Komplikationen (32,62). Die M-ANNHEIM Klassifikation erfüllt die gewünschten Anforderungen an ein Klassifikationssystem für die CP, lässt sich jedoch auf Grund seiner Komplexität im klinischen Alltag nur bedingt anwenden. Sie wird lediglich von 25% der Pankreatologen (Chirurgen und Gastroenterologen), welche ein Klassifikationssystem im klinischen Alltag nutzen, angewendet. Ein Vorteil dieses Systems ist, dass eine genaue Beschreibung der CP mit lang bekannten und etablierten Einteilungen (Zürich-Konferenz, Cambridge-Klassifikation, WHO-Stufenschema) erfolgt.

Die Tabelle 2 gibt eine genaue Übersicht über die Klassifikationen der CP.

Tabelle 2: Übersicht über die Klassifikationen der chronischen Pankreatitis

Marseille 1963 (59)	<ul style="list-style-type: none"> • Klassifizierung anhand der Morphologie sowie der Ätiologie der Pankreatitis • Die Klinik sowie Bildgebung werden nicht berücksichtigt • Keine Schweregradeinteilung • <u>Einteilung</u>: akute Pankreatitis, rezidivierende akute Pankreatitis, chronisch rezidivierende Pankreatitis, chronisch (primär schmerzlose) Pankreatitis
Cambridge 1983 (61, 68)	<ul style="list-style-type: none"> • Klassifizierung des Schweregrades der Pankreatitis anhand von morphologischen Veränderungen in der Bildgebung (US, CT, MRT, ERCP) • Betrachtung ätiologischer Faktoren und der Pankreasfunktion • Morphologische Merkmale sind nicht klar definiert • <u>Einteilung</u>: akute und chronische Pankreatitis
Marseille 1984 (69)	<ul style="list-style-type: none"> • Weitere Beschreibung und Subklassifizierung der Pankreatitis • Das Konzept der obstruktiven chronischen Pankreatitis wird etabliert • Morphologische Veränderungen, Funktionsverlust sowie bildgebende Verfahren werden nicht berücksichtigt • Keine Schweregradeinteilung • <u>Einteilung</u>: akute Pankreatitis, chronische Pankreatitis, obstruktive chronische Pankreatitis
Marseille-Rom 1988 (70)	<ul style="list-style-type: none"> • Unterteilung der chronischen Pankreatitis in eine chronischkalzifizierende und chronischentzündliche Form • Beschreibung ätiologischer Faktoren; keine weitere Ausarbeitung klinischer, funktioneller oder bildgebender Kriterien • <u>Einteilung</u>: akute Pankreatitis, chronische Pankreatitis (zwei Subtypen: chronischkalzifizierende Pankreatitis und chronischentzündliche Pankreatitis), chronischobstruktive Pankreatitis
Clinical staging 1994 (53)	<ul style="list-style-type: none"> • Detaillierte Subklassifizierung der chronischen Pankreatitis • Die morphologischen Faktoren werden mit ätiologischen Faktoren in Verbindung gesetzt • <u>Einteilung</u>: alkoholinduzierte chronische Pankreatitis in vier Krankheitsphasen
Japan Pancreas Society 1997 (71)	<ul style="list-style-type: none"> • Berücksichtigung der Klinik, bildgebender Befunde, Funktionstests und der Histologie • <u>Einteilung</u>: sichere und wahrscheinliche chronische Pankreatitis
Zürich Workshop 1997 (67)	<ul style="list-style-type: none"> • Berücksichtigung der Klinik, bildgebenden Befunden, Funktionstests und der Histologie • <u>Einteilung</u>: sichere und wahrscheinliche chronische Pankreatitis sowie in ein Frühstadium und Endstadium
TIGAR-O 2001 (12)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Einteilung</u> nach ätiologischen Risikofaktoren: T - toxisch-metabolisch I - idiopathisch G - genetisch A - autoimmun R - rezidivierend O - obstruktiv

ABC Klassifikationssystem nach Ramesh 2002 (72)	<ul style="list-style-type: none"> Einteilung des Schweregrades nach klinischen Gesichtspunkten: A – schmerzlose chronische Pankreatitis, B – chronische Pankreatitis mit Schmerzen und ohne Komplikationen, C – chronische Pankreatitis mit Schmerzen und mit Komplikationen; Subklassifizierung 0 – 3 anhand der Pankreasfunktion Nicht alle Patienten können eindeutig klassifiziert werden
Manchester System 2006 (66)	<ul style="list-style-type: none"> Einteilung der chronischen Pankreatitis nach klinischen Gesichtspunkten: mild – moderat – Endstadium Kann den Krankheitsverlauf der chronischen Pankreatitis anzeigen
M-ANNHEIM Klassifikation 2007 (62)	<ul style="list-style-type: none"> Klassifizierung nach Risikofaktoren, klinischem Erscheinungsbild und Schweregrad der Erkrankung Anhand eines Punktesystems wird der Schweregrad der chronischen Pankreatitis berechnet Therapeutische Optionen werden diskutiert Durch seine Komplexität schwer im klinischen Alltag anwendbar
ABC-Klassifikationssystem nach Büchler 2009 (54)	<ul style="list-style-type: none"> Einteilung der chronischen Pankreatitis in die Schweregrade: A Frühstadium, B Intermediäres Stadium, C Endstadium mit weiterer Unterteilung in Bezug auf die Funktionseinschränkung des Pankreas

Quelle: modifiziert nach Schneider et al. „The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease“ (62)

Um einer sozioökonomischen Belastung durch die steigende Inzidenz der CP vorzubeugen und die Wirkung der Behandlung zu überwachen sowie den Schweregrad der CP zu bestimmen, ist es notwendig, über ein Instrument zu verfügen, um zunächst den Schweregrad der Erkrankung zu bestimmen, um dann im Verlauf einen angemessenen Therapieerfolg aufzeigen zu können. Mit steigender Prävalenz der CP (16) und der daraus bedingt vermehrten Krankenhausaufenthalte ist es wichtig, über einen prognostischen Score zu verfügen, der die Krankheitsaktivität und -schwere mit einfachen klinischen Parametern misst und den kurz- bis mittelfristigen Therapieerfolg objektiviert. Darüber hinaus sollte er zudem kostengünstig sowie weltweit im ambulanten Bereich anwendbar sein, da eine Überwachung des Therapie- und Krankheitsverlaufs meist durch die niedergelassenen Hausärzte durchgeführt wird (73).

Beyer et al. (74) entwickelten 2017 den Chronic Pancreatitis Prognosis Score COPPS (Tabelle 3), einen Prognosescore für die CP, welcher erstmals als einziges Klassifikationssystem der CP in einer prospektiven Kohorte entwickelt und in einer weiteren unabhängigen,

retrospektiven Kohorte nach der TRIPOD-Methode (Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis) (75) validiert wurde. COPPS wurde entwickelt, um den Schweregrad sowie die Prognose der CP zu bestimmen. Mit Hilfe von einfachen Routinelaborparametern (C-reaktives Protein (CRP), Hämoglobin A1c (HbA1c), Thrombozytenzahl), Schmerzangaben der Patienten innerhalb der letzten sieben Tage anhand der NRS und dem Body-Mass-Index (BMI) kann mit dem COPPS der Schweregrad der CP eingestuft und so die Prognose der CP abgeschätzt werden.

Tabelle 3: Chronic Pancreatitis Prognosis Score (COPPS)

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Maximaler Schmerz in der letzten Woche NRS [1-10]	0 - 2	3 - 6	7 - 10
HbA1c [%]	> 6,0	5,5 - 6,0	< 5,5
CRP [mg/l]	< 3,1	3,1 - 20	> 20
BMI [kg/m²]	> 25	18 - 25	< 18
Thrombozyten [Gpt/l]	150 - 400	100 - 150	< 100, > 400
	COPPS A = 5 – 6 Punkte	COPPS B = 7 – 9 Punkte	COPPS C = 10 – 15 Punkte

Die CP und die chronische Hepatitis zeigen einen ähnlichen Krankheitsverlauf in Bezug auf die histologischen Veränderungen. Beide Erkrankungen entwickeln auf Grund einer chronischen Entzündung im Endstadium eine Zirrhose mit einem verminderten Parenchym und einem daraus resultierenden Funktionsverlust (54). Der COPPS ist mit dem weltweit anerkannten Turcotte-Child-Pugh-Score, einem Klassifikationssystem für die Leberzirrhose, vergleichbar. Beide Systeme teilen das jeweilige Krankheitsbild in die entsprechenden Schweregrade ein und sind im klinischen Alltag leicht anwendbar, da lediglich Routinelaborparameter, klinische Angaben und beim Turcotte-Child-Pugh-Score leicht

durchzuführende bildgebende Verfahren zur Bestimmung des Schweregrads genutzt werden. Zudem kann mit dem Turcotte-Child-Pugh-Score die kurz- bis mittelfristige Sterblichkeit erhoben werden (74,76).

Als primäre Endpunkte in der Entwicklungsstudie von COPPS wurden die Anzahl der Krankenhauseinweisungen sowie die Gesamtanzahl der Krankenhaustage innerhalb eines Jahres nach Einschluss gewählt. Zudem dienen beide Parameter als Surrogat für die Krankheitsaktivität. Allein mit der Angabe von Routinelaborparametern sowie der Schmerzangabe kann COPPS zur zuverlässigen Vorhersage des Risikos einer Krankenhauseinweisung und Krankenhauswiedereinweisung genutzt werden. Dies dient als Maß des Schweregrads der CP (74).

Anhand des berechneten Schweregrads lässt sich zudem die Belastung des Gesundheitswesens verdeutlichen. COPPS konnte eine hohe sozioökonomische Relevanz aufzeigen, da Patienten mit COPPS C häufiger ins Krankenhaus eingewiesen wurden und so eine höhere Belastung für das Gesundheitswesen darstellen (74). Dennoch ist die prädiktive Vorhersagegenauigkeit des COPPS in einer internationalen, multizentrischen und prospektiven Kohorte unbekannt.

4. Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es, das zuvor entwickelte und lokal erprobte Klassifikationssystem für die CP, COPPS, in einer prospektiv erhobenen, internationalen und multizentrischen Kohorte in Hinblick auf den Schweregrad und die Vorhersagegenauigkeit zu validieren. Dies geschah, weil bisher weltweit noch keine Klassifikation für die CP in einer internationalen, multizentrischen und prospektiven Kohorte validiert wurde. Zudem fehlt weltweit eine Klassifikation für die CP, welche im stationären wie auch im ambulanten Bereich leicht angewendet werden kann. Des Weiteren soll mit COPPS ermöglicht werden, den Krankheitsverlauf genauer zu beschreiben sowie Therapieerfolge zu bewerten.

Der COPPS wurde in einer prospektiven, multizentrischen und internationalen longitudinalen Kohortenstudie validiert. Es soll auf folgende Fragen genauer eingegangen werden:

- Kann der COPPS anhand von fünf klinischen Merkmalen (HbA1c, BMI, Thrombozyten, CRP und die NRS für die stärksten Schmerzen in den letzten sieben Tagen) auch in einer multizentrischen und internationalen Kohorte das Risiko der Wiedereinweisung in das Krankenhaus innerhalb eines Jahres voraussagen?
- Zeigt der COPPS auch in einer internationalen und multizentrischen Kohorte zuverlässige Ergebnisse hinsichtlich des Schweregrades und der Vorhersagegenauigkeit?
- Korreliert die Ein-Jahres-Letalität mit dem COPPS?
- Ist es möglich, mit dem COPPS Krankheitsverläufe genau dazustellen und die Ergebnisse der Behandlungserfolge kurz- bis mittelfristig zu bewerten?

Die Primären Endpunkte dieser Studie waren die Ein-Jahres-Mortalität sowie die Anzahl und Gesamtdauer der Krankenhausaufenthalte während der einjährigen Nachbeobachtungszeit nach Studieneinschluss (5.2. Endpunkte).

5. Patienten, Material und Methoden

5.1 Patienten, Studiendesign und Ziel

Ziel dieser Studie war es, die zuvor entwickelte Klassifikation COPPS in einer prospektiv erhobenen, internationalen und multizentrischen Kohorte von Patienten mit CP in Hinblick auf die Schweregradeinteilung und die Vorhersagegenauigkeit zu validieren. Der COPPS besteht aus fünf klinischen Merkmalen (HbA1c, BMI, Thrombozyten, CRP und der NRS für die stärksten Schmerzen der letzten sieben Tagen) und sagt das Risiko einer Wiedereinweisung in das Krankenhaus innerhalb eines Jahres voraus (74).

Bei dem Studiendesign handelt es sich um eine internationale, multizentrische, prospektive und longitudinale Beobachtungsstudie.

Für die Validierungsstudie von COPPS wurden weltweit Patienten mit gesicherter CP an allen teilnehmenden Studienzentren rekrutiert: Deutschland (München, Greifswald), Italien (Rom, Verona), Spanien (Bilbao), Portugal (Amadora), Ungarn (Budapest), Japan (Sendai), Indien (New Delhi), Pakistan (Hyderabad) und USA (New Haven, Gainesville, Baltimore, El Paso, Columbus). Der Einschlusszeitraum war vom 1. April 2016 bis zum 30. September 2019. Die Studie wurde vor Einschluss der Patienten von der zuständigen Ethik-Kommission der jeweiligen Zentren geprüft und genehmigt. Darüber hinaus wurden gemäß dem Studienprotokoll die Einschlusskriterien der jeweiligen Patienten durch den Studienarzt überprüft. Mindestens eins der Einschlusskriterien musste erfüllt sein, damit die Patienten in die Studie aufgenommen werden konnten. Zur Validierung des COPPS wurde ein Patientenerhebungsbogen erstellt. Die Eingabe und Speicherung der pseudonymisierten Daten erfolgte elektronisch in einer eigens programmierten Datenbank.

COPPS – Patientenerhebungsbogen

Erhobene Daten bei Patienteneinschluss:

Initialen: _____

Geburtsdatum: _____

Geschlecht: m w

Einschlusskriterien:

- 1. Rezidivierende Bauchspeicheldrüsenschmerzen mit nachgewiesenem Anstieg der Amylase- oder Lipaseaktivität über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr in Kombination mit einem radiologischen Nachweis einer chronischen Pankreatitis
- 2. Verkalkungen der Bauchspeicheldrüse
- 3. Histologischer Nachweis einer chronischen Pankreatitis
- 4. Eindeutige Veränderungen der Morphologie des Pankreasganges
- 5. Schwere abnorme Pankreasfunktionstests mit Maldigestion

Ätiologie der Pankreatitis:

- unbekannt
- Alkohol
- biliär
- hereditär
- idiopathisch
- autoimmun
- andere

Alter bei Diagnosestellung: _____

Größe: _____ m

Gewicht: _____ kg

NRS (0-10, in den letzten 7 Tagen): _____

Schmerzen:

- keine
- mehrmals/Jahr
- mehrmals/Monat
- mehrmals/Woche
- täglich

Schmerzmittel:

- keine
- Morphin
- Buprenorphin (z.B. Temgesic)
- Pethidin (z.B. Dolantin)
- Tramadol (z.B. Tramal)
- Metamizol (Z.B. Novalgin)
- ASS (z.B. Aspirin)

Laborwerte:

CRP
HbA1c
Thrombozyten
Bilirubin direkt
Harnstoff
Albumin

Erhobene Follow-up Daten:

Diabetes: ja nein

Steatorrhoe: ja nein

Enzymsupplementation: ja nein

Pankreas-OP: ja nein

Alkohol: ja nein ehemals

Häufigkeit: unbekannt
 nie
 ≤ 1/Monat
 2-4/Monat
 2-3/Woche
 >3/Woche

Menge der alkoholischen Getränke am Tag: unbekannt
 1-2
 3-4
 5-6
 7-9
 >9

Häufigkeit mehr als 6 Gläser pro Tag: nie
 <1/Monat
 1/Monat
 1/Woche
 fast täglich

Rauchen: ja nein ehemals
Häufigkeit: unbekannt täglich gelegentlich
Anzahl Zigaretten pro Tag: unbekannt
1-10
11-20
21-30
 >30
pack years _____

Der Patientenerhebungsbogen beinhaltet die Initialen der Probanden zur Pseudonymisierung, das Geburtsdatum und das Geschlecht (m/w). Zudem wurde die Ätiologie der CP (unbekannt, Alkohol, biliär, hereditär, idiopathisch, autoimmun, andere) erfasst. Von einer alkoholischen Genese der CP wurde ausgegangen, wenn ein bekannter Alkoholabusus von mindestens 80g pro Tag vorlag. Bei der hereditären CP musste eine Diagnostik auf genetischer Veränderung durchgeführt worden sein und positiv ausfallen (Gain-of-Function-Mutationen im Gen für das kationische Trypsinogen (PRSS1)) (1,112). Als idiopathisch wurde die CP bezeichnet wenn nach leitliniengerechter Diagnostik keine Ursache für die CP gefunden worden ist (23). Eine AIP lag vor, wenn die Internationalen Consensus Kriterien (ICDC) erfüllt waren. Von der seltenen biliären Genese ging man aus, wenn in der Anamnese rezidivierende biliäre AP auf Grund einer unbehandelten Choledocholithiasis oder Cholezystolithiasis bekannt waren. Ebenfalls wurde das Alter bei Diagnosestellung, die Körpergröße [Meter] sowie das Körpergewicht [Kilogramm] zur Berechnung des BMI, maximale Schmerzen innerhalb der letzten sieben Tage anhand der NRS, die Schmerzhäufigkeit (keine; mehrmals pro Jahr/ Monat/ Woche; täglich) und die Schmerzmedikation (keine, Morphin, Buprenorphin, Pethidin, Tramadol, Metamizol, Acetylsalicylsäure (ASS)) erfasst.

Zur Berechnung des COPPS wurden bei Studieneinschluss folgenden Laborwerte erhoben: CRP [mg/l], HbA1c [%], Thrombozyten [Gpt/l].

Das Akute Phase Protein CRP steigt unter anderem bei inflammatorischen und nekrotisierenden Prozessen an. Auch Tumorerkrankungen können mit einem Anstieg des

CRPs einhergehen. Bei der CP kann das CRP beispielsweise im Rahmen eines akuten Schubs der CP ansteigen und kann so den Schweregrad der AP anzeigen und indirekt den der CP (23,78)(115). Da das irreversibel glykierte Hämoglobin HbA1c des Gesamthämoglobins die hyperglykämische Stoffwechsellage der letzten 8-12 Wochen widerspiegelt, zeigt das HbA1c die endogene Funktion des Pankreas der letzten 8-12 Wochen an. So kann das HbA1c unter anderem einen Diabetes mellitus aufdecken und zur Therapiekontrolle genutzt werden (48,79). Anhand der Thrombozytenzahl kann bei älteren Kindern und Erwachsenen zwischen einer Thrombozytopenie (<150/nl) und einer Thrombozytose (>450/nl) unterschieden werden (79). Dies kann verschiedene Ursachen haben. Eine Thrombozytopenie kann allgemein ein erhöhtes, spontanes Blutungsrisiko anzeigen. Ebenfalls kann bei einem akuten Schub der CP eine Thrombozytopenie ein akutes Organversagen anzeigen (80,81). Eine Thrombozytose bezeichnet einen über den Referenzbereich erhöhte Konzentration der Thrombozyten im Blut (83). Bei der CP kommt es im Rahmen von Entzündungsprozessen zu einer chronischen sekundären Thrombozytose mit einem erhöhten Thromboembolierisiko. Die Ursache einer Thrombozytose bei einer CP ist noch Gegenstand der aktuellen Forschung (82).

Weitere Laborparameter wie das direkte Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$], Harnstoff [mmol/l] und Albumin [g/l] wurden ebenfalls erfasst. Konnten diese Laborparameter nicht erhoben werden, führte dies nicht zum Ausschluss der Patienten aus der Studie. Diese Laborparameter wurden fakultativ erhoben, um zu prüfen, ob diese Parameter, wie auch bei der Entwicklungsstudie, den Schweregrad der CP anzeigen können (74). Ein erhöhtes direktes Bilirubin kann eine extrahepatische Cholestase anzeigen (80). Als Ursache ist beispielsweise eine mechanische Obstruktion der Gallenwege zu nennen, welche auch im Rahmen eines akuten Schubs der CP auftreten kann. Aus dem Proteinmetabolismus geht als Endprodukt Harnstoff hervor. Der Ausscheidungsprozess findet bis zu 90% über die Niere statt (80). Harnstoff kann bei prärenalener Erhöhung im Serum einen Hinweis auf ein Organversagen bei mittelschwerer bis schwerer AP geben, den Schweregrad der AP und die Gesamtprognose sowie den Verlauf anzeigen (23,116). Die AP kann als akuter Schub der CP auftreten. Ein verminderter

Harnstoffspiegel kann einen Hinweis auf eine proteinarme Ernährung oder Abnahme der Eiweißspeicher bei Kachexie im Rahmen der CP geben (1,49,80). Das Serumalbumin zeigt die Konzentration des Plasmaproteins Albumin an. Es kann eine mangelnde Proteinbildung in der Leber sowie einen erhöhten Verlust über die Niere oder den Gastrointestinaltrakt anzeigen. Eine Hypalbuminämie kann im Rahmen einer CP durch einen gastrointestinalen Proteinverlust auftreten (51,80).

Diese Daten wurden bei der Analyse wie auch in der Entwicklungsstudie von Beyer et. al (74) berücksichtigt. Geprüft wurde dabei, ob sie eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$) zu den primären Endpunkten: *Anzahl der Krankenhauseinweisungen* und *kombinierte Dauer der Krankenhausaufenthalte* zeigen.

Lediglich die im stationären Aufenthalt erhobenen Laborparameter wurden für die Studie verwendet. Es wurden für Studienzwecke keine weiteren Blutuntersuchungen durchgeführt. Es wurde keine Studienmedikation verabreicht. Der Studieneinschluss der teilnehmenden Probanden hatte keinen therapeutischen oder diagnostischen Nachteil für die Patienten.

Es wurden zwei Datenbanken angelegt, eine Patientendatenbank und eine Studiendatenbank. In der Patientendatenbank wurden die Daten der Studienteilnehmer (Name, Adresse, Hausarzt) gespeichert, in der Studiendatenbank die erhobenen medizinischen Daten. Die Untersuchungsergebnisse wurden in pseudonymisierter Form in die Datenbank eingegeben. Dies gewährleistete die Anonymität bei der Auswertung der gewonnenen Daten und entsprach somit den datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Nach Einschluss der Patienten in die Validierungsstudie wurden Probanden mit fehlenden Einschlusskriterien ausgeschlossen. Für alle anderen wurde der COPPS anhand der erhobenen Daten berechnet. Nach der Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten wurden die Patienten telefonisch kontaktiert, bei einem ambulanten Besuch im Krankenhaus oder im Rahmen eines stationären Aufenthaltes visitiert und die Follow-up Daten erhoben. Die folgenden Nachbeobachtungsdaten wurden erfasst: Anzahl der Krankenhausaufenthalte sowie die Gesamtanzahl der Krankenhausaufenthalte in Tagen in den letzten zwölf Monaten, Tod und falls eruierbar das

Todesdatum sowie verlorene Nachverfolgungen aus anderen Gründen, Häufigkeit von Schmerzen und der Schmerzmittelverbrauch. Die folgenden typischen Komplikationen der CP sowie der Alkohol- und Nikotinkonsum wurden ebenfalls erfasst: Diabetes mellitus, Steatorrhoe, Enzymsupplementierung und Interventionen am Pankreas. Berücksichtigt wurden dabei alle notwendigen operativen Verfahren, endoskopische oder radiologische Interventionen, zum Beispiel bei Schmerzen im Rahmen einer Pankreasgangstenose, Pankreatikolithiasis sowie Verkalkungen am Pankreas, Ikterus oder einer Cholangitis bei gutartigen, distalen Gallengangsstenosen sowie Pseudozysten des Pankreas, die zur lokalen Symptomatik führten. Der Nikotinkonsum wurde als pack years (py) erfasst. Dabei entspricht ein py den Nikotinkonsum von 20 Zigaretten pro Tag über einen Zeitraum von einem Jahr (84).

Alle Ausgangs- und Nachverfolgungsdaten der Probanden wurden von den Prüfern der jeweiligen Studienzentren in einem Datenerfassungssystem unter www.copps.de dokumentiert. Der Datenzugang war passwortgeschützt, so dass nur die Prüfer, welche die Zugangsdaten zu Studienbeginn erhielten, die gesammelten Patientendaten eingeben konnten. Nach der Nachbeobachtung von zwölf Monaten wurden alle vollständigen Ein-Jahres-Follow-up-Daten statistisch ausgewertet.

5.2 Endpunkte

Primäre Endpunkte in dieser Studie waren:

1. Anzahl der Krankenhausaufenthalte innerhalb der einjährigen Nachbeobachtungszeit nach Studieneinschluss
2. Gesamtzahl der Krankenhaustage innerhalb der einjährigen Nachbeobachtungszeit nach Studieneinschluss
3. Ein-Jahres-Letalität

Als Krankenhausaufenthalte und die Gesamtzahl der Krankenhaustage wurden stationäre Aufnahmen aufgrund der CP wie ein akuter Schub der CP, gürtelförmige

Oberbauchschmerzen, die wahrscheinlich von der Bauchspeicheldrüse ausgehen, Übelkeit und Erbrechen, Blutzuckerschwankungen (Hyper- sowie Hypoglykämie), notwendige Diagnostik und Therapie sowie notwendige endoskopische oder chirurgische Eingriffe gezählt. Darüber hinaus wurden auch Einweisungen aufgrund von Begleiterkrankungen der Patienten erfasst. Die Ein-Jahres-Letalität beschreibt die „Tödlichkeit“ einer Erkrankung. Sie berechnet sich aus der Anzahl der Erkrankten, welche an der Erkrankung verstorben sind, dividiert durch die Gesamtanzahl der Erkrankten einer bestimmten Erkrankung (85).

Die primären Endpunktdaten wurden von den Prüfarzten telefonisch, persönlich und über vorliegende Arztbriefe zwölf Monate nach Studieneinschluss erhoben. Die gewonnenen Daten wurden in das Datenerfassungssystem eingegeben.

5.3 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien wurden nach einer gegebenen informierten Zustimmung im Rahmen eines persönlichen Gesprächs mit den Patienten geprüft. In diesem Gespräch wurde den Studienteilnehmern eine schriftliche Patienteninformation ausgehändigt (10.4.2 Patienteninformation). Es musste eine bestehende, nachgewiesene CP vorliegen. Die Diagnose sollte mindestens ein Jahr vor Einschluss in die Studie gestellt worden sein. Fünf Einschlusskriterien wurden festgelegt, um die Diagnose der CP vor Studieneinschluss zu überprüfen und zu sichern. Ein oder mehrere Kriterien mussten für den Studieneinschluss erfüllt sein:

- Rezidivierende Bauchspeicheldrüsenschmerzen mit nachgewiesenem Anstieg der Amylase- oder Lipaseaktivität über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr in Kombination mit einem radiologischen Nachweis der CP
- Verkalkung der Bauchspeicheldrüse
- Histologischer Nachweis einer CP
- Eindeutige Veränderungen der Morphologie des Pankreasganges

- Schwere abnorme Pankreasfunktionstests mit Maldigestion

Rezidivierende Bauchspeicheldrüsenschmerzen mit einem Anstieg der Amylase- oder Lipaseaktivität können einen akuten Schub der CP anzeigen (1). In Kombination mit einem radiologischen Nachweis der CP soll zudem die CP von einer AP abgegrenzt werden. Verkalkungen der Bauchspeicheldrüse sind pathognomisch für die CP, können jedoch im Anfangsstadium oder je nach Ätiologie der CP fehlen. Ein histologischer Nachweis kann die Diagnose der CP sichern. Jedoch kann die CP nur fokal auf einzelne Organabschnitte begrenzt sein und so auch negativ ausfallen. Anhand der Bildgebung können typische morphologische Veränderungen des Pankreasgangs, z.B. an Hand der Cambridge- oder Rosemont Klassifikation, eine CP nachweisen (43).

Die Patienten der internationalen Validierungskohorte hatten identische Einschlusskriterien wie die Patienten der Entwicklungs- und Validierungskohorte von Beyer et al. (74).

5.4 Schätzung des Stichprobenumfangs

Da es in Studien in der Regel nicht möglich ist Daten von einer gesamten Population an Erkrankten zur Beantwortung der Fragestellung zu erheben, werden nur Teildaten, sogenannte Stichproben erhoben um dadurch Rückschlüsse auf die Gesamtpopulation zu ziehen. Bei der Studienplanung werden Eigenschaften der Studienteilnehmer so definiert, dass sie möglichst repräsentativ für die untersuchte Population sind.

Ausschlaggebend für die statistische Aussagekraft und damit Annahme oder Ablehnung der getesteten Hypothese einer Studie ist die Bestimmung des Stichprobenumfangs vor Studienbeginn. Einfluss auf die Stichprobengröße nehmen dabei: Signifikanzniveau, Teststärke und Effektgröße (86,110).

Ein zu kleiner Stichprobenumfang mindert die statistische Trennschärfe, auch als Teststärke bezeichnet, sowie die Anzahl an Effekte. Dadurch können statistisch Analysen nicht signifikant

Ergebnisse hervorbringen, welche formal signifikant wären. Vorteil eines kleinen Stichprobenumfangs kann ein geringer Zeit-, Kosten- und Ressourcenfaktor sein.

Vorteil eines großen Stichprobenumfangs ist, dass zufällige Fehler einer Studie reduziert werden können. Nachteil ist jedoch, dass auch biologisch oder medizinisch irrelevante Effekte statistisch signifikant sein können und der Einfluss des Ergebnis somit überschätzt wird. Zudem verursacht ein großer Stichprobenumfang meist hohe Kosten und verbraucht Ressourcen (93,117). Die Stichprobengröße wird bei prospektiven Studien vor der Datenerhebung festgelegt und im Studienprotokoll festgehalten.

Basierend auf dem in den Vorarbeiten erreichten Korrelationskoeffizient r von 0.544 und der Anforderung eines 95% Konfidenzintervalls von maximal .01 in jeder Richtung wurde ein Stichprobenumfang von 250 Probanden ermittelt (111) 95%iges CI von 0,450 bis 0,626. Die bisherigen Untersuchungen wurden an demografisch und ethnisch homogenen, monozentrischen Kollektiven durchgeführt. Um im geplanten multizentrischen, internationalen Setting einer möglichen Inhomogenität durch die teilnehmenden Zentren mit unterschiedlicher Demografie, Stichprobengröße und Datenqualitäten zu begegnen, wurde in Rücksprache mit dem an der Studienplanung beteiligten Epidemiologen Prof. Dr. phil. Thomas Kohlmann (Leiter der Abteilung Methoden der Community Medicine, Universitätsmedizin Greifswald) eine Verdopplung des Stichprobenumfangs beschlossen

5.5 Statistische Auswertung

Nachdem die Nachbeobachtungszeit des letzten Patienten im September 2020 abgeschlossen war, wurde die Datenanalyse durchgeführt.

5.5.1 Deskriptive Statistik, Korrelationen und Regressionsanalysen

Deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistik wurde mit Microsoft Excel 2019 MSO sowie der Statistiksoftware R Version 4.0.4 bearbeitet und ausgewertet und dient der Beschreibung der erhobenen Stichprobe.

Korrelationen

Zur statistischen Auswertung wurde eine lineare Korrelationsanalyse durchgeführt. Anhand einer Korrelation lässt sich in der Statistik die Stärke eines Zusammenhangs zweier Merkmale, beschreiben. Anhand des Korrelationskoeffizienten r wird eine Aussage darüber getroffen, ob ein Zusammenhang besteht und welche Richtung dieser aufweist (positiver oder negativer Zusammenhang). Es wird ein dimensionsloses Maß definiert, welches Werte von $r=-1$ (negative Korrelation) bis $r=+1$ (positive Korrelation) annehmen kann. Zu beachten ist, dass Korrelationen durch Störvariablen bedingt sein können und kein ursächlicher Zusammenhang zwischen den zwei Merkmalen bestehen muss (87,88).

Regressionsanalyse

Ein Teil der induktiven Statistik ist die Regressionsanalyse mit Bestimmung des Bestimmtheitsmaßes R^2 , auch Determinationskoeffizient genannt. Das Bestimmtheitsmaß hilft die Varianz der abhängigen Variablen zu interpretieren. Die Varianz gibt dabei eine durchschnittliche Abweichung aller Erwartungswerte im Quadrat an. Das Bestimmtheitsmaß verdeutlicht wieviel Varianz durch die Regression erklärt werden kann, und zeigt an, wie zutreffend die Gerade der linearen Korrelationsanalyse den Messungen entspricht. Höhere Werte des Bestimmtheitsmaßes geben dabei eine genauere Vorhersage der abhängigen Variablen wieder. Das Bestimmtheitsmaß kann Werte zwischen $R^2=0$ und 1 annehmen (113). In dieser Studie wurde das Bestimmtheitsmaß R^2 bestimmt, um die Güte der Korrelation

zwischen COPPS und der Anzahl der Krankenhauseinweisungen sowie Krankenhausverweildauer innerhalb von 12 Monaten nach Einschluss zu bestimmen.

In dieser Studie wurde zur Validierung und statistischen Analyse des COPPS hinsichtlich seiner Vorhersagekraft des Schweregrads der CP in einer internationalen Kohorte, zunächst die demografischen Daten und die Verteilung nach Ätiologie der CP analysiert. Darüber hinaus wurde der COPPS bestimmt. Anschließend erfolgte die Einteilung der COPPS-Parameter in ihre jeweiligen Gruppen (A, B, C). Die Punktzahlen der fünf Parameter wurden addiert, um COPPS A, COPPS B oder COPPS C zu erhalten. Die berechnete Punktzahl des COPPS (5-15) sowie COPPS A, B und C wurden in einer linearen Korrelationsanalyse mit den primären Endpunkten, der Anzahl der Krankenhauseinweisungen und der Gesamtzahl der Krankenhaustage, korreliert.

Es wurde angenommen, dass ein positiver Zusammenhang zwischen COPPS und den primären Endpunkten besteht. Zum Zweck der genaueren Verdeutlichung der statistischen Stärke des Zusammenhangs zwischen den Merkmalen, wurde in der vorliegenden Studie eine lineare Korrelationsanalyse mit den o.g. Merkmalen durchgeführt (87). Dabei wurden die Korrelationskoeffizienten r nach Pearson und Kendall angewendet. Die Korrelationskoeffizienten dienen der Bestimmung der Stärke eines linearen Zusammenhangs. R^2 wurde bestimmt um die Anpassungsgüte der linearen Korrelation zu beurteilen.

Kruskal-Wallis-Tests und des Hosmer-Lemeshow-Tests

Die Krankenhauseinweisungsraten und die Gesamtanzahl der Krankenhaustage nach COPPS-Kategorien wurden mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests und des Hosmer-Lemeshow-Tests auf Anpassungsfähigkeit verglichen.

Der Kruskal-Wallis-Test ist ein nichtparametrischer Hypothesentest und kann bei zwei Gruppen und mehr angewendet werden. Dieses Testverfahren untersucht die Rangplätze der Daten und nicht die Daten selbst. Es wird geprüft, ob die Daten statistisch signifikant von einer Rangfolge abweichen, welche beliebig gewählt worden sind. Als Prüfgröße dient der H-Wert

(88). Zu den binominalen logistischen Regressionen zählt der Hosmer-Lemeshow-Test. Er prüft die Anpassungsgüte eines Modells. Das Ergebnis sollte hier nicht signifikant sein, da dies für eine schlechte Anpassungsgüte steht (89,90).

6. Ergebnisse

6.1 Geografische Verteilung und Studienkohorte

Zwischen April 2016 und September 2019 wurden an 15 internationalen Studienzentren in Europa (Deutschland, Italien, Portugal, Spanien, Ungarn), den USA und Asien (Japan, Indien, Pakistan) Patienten mit einer gesicherten Diagnose einer CP rekrutiert. Die prozentuale Verteilung der Ursprungsländer der Patienten ist in Abbildung 1 dargestellt.

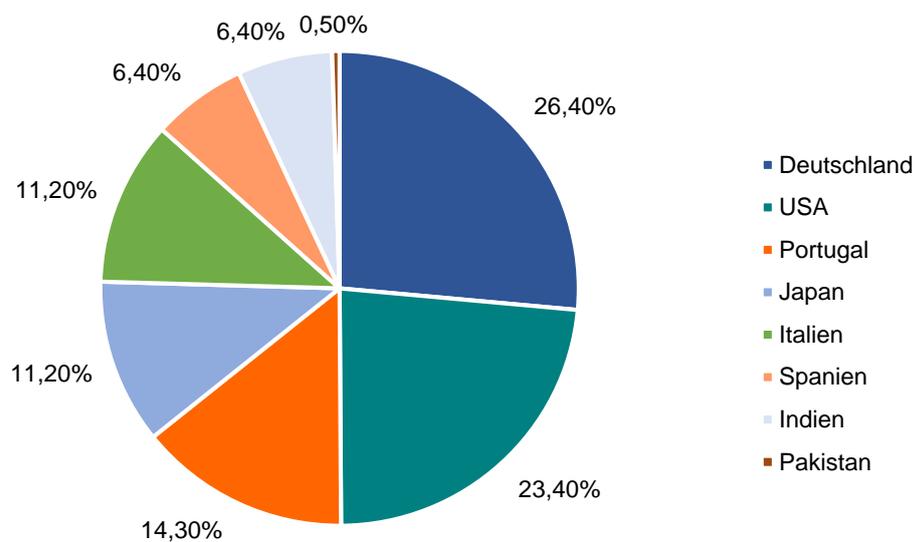


Abb. 1: Demografische Verteilung der Studienzentren

Das Studienzentrum in Ungarn (Budapest) wurde von der Datenanalyse ausgeschlossen, da keine vollständigen Follow-up Daten vorhanden waren. Bei Studieneinschluss musste die Diagnose vor einem Jahr gestellt worden sein. Zum Zeitpunkt der Rekrutierung befanden sich die Patienten meist in stationärer, aber auch in ambulanter Behandlung.

Der genaue Studienablauf ist in Abbildung 2 dargestellt.

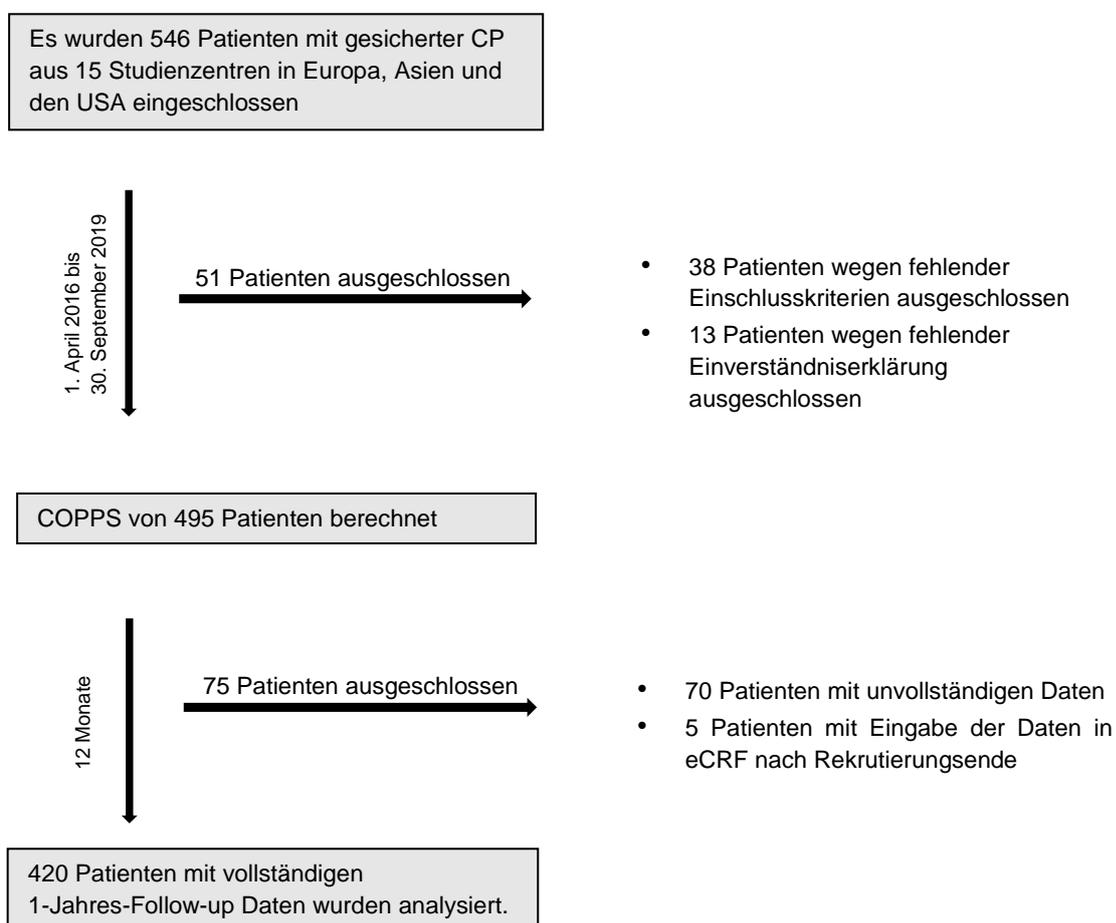


Abb. 2: Internationale Validierungsstudie von COPPS

Die Studienkohorte entspricht einer typischen Patientenpopulation mit CP. Das Durchschnittsalter betrug 47,4 Jahre (18 bis 91 Jahre), 28,1% waren weiblich, 71,9% männlich. Die vermutete Ursache der CP war Alkohol (50%) sowie idiopathischer (30,5%), hereditär (8,1%) und autoimmuner (2,1%) Herkunft. Bei 9,3% lag eine andere Krankheitsursache vor. Ein Alkoholkonsum zum Zeitpunkt der Nachbefragung gaben 23,3% der Probanden vor. 32,9% berichteten über einen ehemaligen Alkoholkonsum. Nach der

Dauer des Konsums oder einem bekannten Alkoholabusus wurden die Studienteilnehmer nicht befragt. 52,3% waren aktive bzw. ehemalige Raucher. Ein Nikotinabusus lag bei 42,6% vor. Darüber hinaus benötigten 49,2% eine Pankreasenzymersatztherapie. 75,5% klagten über Steatorrhoe. Ein Diabetes mellitus, gemessen am HbA1c-Wert, lag bei 38,6% vor. Eine weitere Unterteilung in die Subtypen des Diabetes mellitus wurde nicht durchgeführt. Der durchschnittliche Wert der NRS betrug 2,76. Regelmäßige Schmerzepisoden aufgrund einer CP mit einer regelmäßigen Einnahme von Analgetika wurden von 30,1% angegeben. Zur Schmerzlinderung wurden Analgetika des World Health Organisation (WHO)-Stufenschemas I-III eingenommen (WHO I: 12,6%; WHO II: 11,2%; WHO III: 7,1%). Tramadol (15,7%) und Metamizol (7,9%) waren die häufigsten verwendeten Analgetika. Ein Studienteilnehmer gab an, auch ein Koanalgetika (Pregabalin) einzunehmen, wobei bei Patienteneinschluss nicht explizit nach der Einnahme von Koanalgetika gefragt wurde. 58,3% der Probanden waren während des Nachbeobachtungszeitraums schmerzfrei. Der COPPS Median betrug 8,2 Punkte. Die COPPS-Verteilung war wie folgt: COPPS A 20,0%; COPPS B 55,5%; COPPS C 24,5%. Die demografischen und klinischen Merkmale der einzelnen Studienzentren der Validierungskohorte sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Demografische und klinische Merkmale der einzelnen Studienzentren

Europa	Greifswald (Deutschland)	München (Deutschland)
Anzahl der eingeschlossenen Patienten	29	112
Anzahl der ausgeschlossenen Patienten gesamt	10	20
<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Einschlusskriterien • Fehlende Einverständniserklärung • Unvollständige Daten • Unglaubliche Daten • Eingabe nach Rekrutierungsstop 	<p>0</p> <p>0</p> <p>10</p> <p>0</p> <p>0</p>	<p>1</p> <p>5</p> <p>13</p> <p>1</p> <p>0</p>
Anzahl der vollständigen Follow-up Daten	<u>19</u>	<u>92</u>
Frauen (%)	15,8	33,7
Ätiologie (%)		
Alkohol	63,2	44,6
Idiopathisch	10,4	6,5
Hereditär	5,3	6,5
Autoimmun	0,0	5,4
andere	21,1	37,0
Nikotinabusus (%)	73,7	38,0
Ehemaliger Nikotinabusus (%)	10,5	17,4
Pankreasenzymersatztherapie (%)	63,2	60,9
Diabetes mellitus (%)	52,6	33,7
Regelmäßige Schmerzepisoden (%)	36,8	46,7
Stärkstes, regelmäßig eingenommenes Analgetikum (%)		
WHO I	5,3	14,1
WHO II	15,8	10,9
WHO III	5,3	2,2
Medianer COPPS	9,0 Punkte	8,0 Punkte
COPPS Verteilung (%)		
COPPS A	10,5	19,6
COPPS B	52,6	50,0
COPPS C	36,8	30,4

Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhauseinweisungen innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss	1,8	2,5
Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhaustage innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss	19,2	10,6

Europa	Rom (Italien)	Verona (Italien)
Anzahl der eingeschlossenen Patienten	38	28
Anzahl der ausgeschlossenen Patienten gesamt	4	15
<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Einschlusskriterien • Fehlende Einverständniserklärung • Unvollständige Daten • Unglaubliche Daten • Eingabe nach Rekrutierungsstop 	0 0 3 1 0	15 0 0 0 0
Anzahl der vollständigen Follow-up Daten	<u>34</u>	<u>13</u>
Frauen (%)	29,4	23,1
Ätiologie (%)		
Alkohol	38,2	38,5
Idiopathisch	20,6	7,7
Hereditär	11,8	15,4
Autoimmun	0,0	0,0
andere	29,4	38,5
Nikotinabusus	32,4	0
Ehemaliger Nikotinabusus	17,6	0
Pankreasenzymersatztherapie	64,7	0
Diabetes mellitus	35,3	15,4
Regelmäßige Schmerzepisoden	38,2	30,7

Stärkstes, regelmäßig eingenommenes Analgetikum (%)		
WHO I	0,0	0,0
WHO II	20,6	7,7
WHO III	0,0	23,1
Medianer COPPS	7,5 Punkte	7,0 Punkte
COPPS Verteilung (%)		
COPPS A	29,4	38,5
COPPS B	44,1	46,1
COPPS C	26,5	15,4
Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhauseinweisungen innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss	0,4	0,5
Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhaustage innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss	3,0	5,3

Europa	Bilbao (Spanien)	Amadora (Portugal)
Anzahl der eingeschlossenen Patienten	42	65
Anzahl der ausgeschlossenen Patienten gesamt	15	5
• Fehlende Einschlusskriterien	11	1
• Fehlende Einverständniserklärung	2	0
• Unvollständige Daten	0	4
• Unglaubliche Daten	2	0
• Eingabe nach Rekrutierungsstop	0	0
Anzahl der vollständigen Follow-up Daten	<u>27</u>	<u>60</u>
Frauen (%)	3,7	10,0

Ätiologie (%)		
Alkohol	77,8	85,0
Idiopathisch	0,0	5,0
Hereditär	0,0	0,0
Autoimmun	3,7	1,7
andere	18,5	8,3
Nikotinabusus (%)	33,3	20,0
Ehemaliger Nikotinabusus (%)	37,0	8,3
Pankreasenzymersatztherapie (%)	44,4	53,3
Diabetes mellitus (%)	48,1	25,0
Regelmäßige Schmerzepisoden (%)	37,0	10,0
Stärkstes, regelmäßig eingenommenes Analgetikum (%)		
WHO I	25,9	6,7
WHO II	7,4	1,7
WHO III	7,4	0,0
Medianer COPPS	8,0 Punkte	8,0 Punkte
COPPS Verteilung (%)		
COPPS A	11,1	25,0
COPPS B	70,4	56,7
COPPS C	18,5	18,3
Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhauseinweisungen innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss	0,3	0,9
Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhaustage innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss	3,5	1,8

USA	New Haven	Gainsville
Anzahl der eingeschlossenen Patienten	27	5

Anzahl der ausgeschlossenen Patienten gesamt	10	4
<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Einschlusskriterien • Fehlende Einverständniserklärung • Unvollständige Daten • Unglaubliche Daten • Eingabe nach Rekrutierungsstop 	0 0 6 0 4	0 0 4 0 0
Anzahl der vollständigen Follow-up Daten	<u>17</u>	<u>1</u>
Frauen (%)	58,8	100,0
Ätiologie (%)		
Alkohol	41,2	0,0
Idiopathisch	5,8	100,0
Hereditär	0,0	0,0
Autoimmun	5,9	0,0
andere	47,1	0,0
Nikotinabusus (%)	52,9	0,0
Ehemaliger Nikotinabusus (%)	17,6	100,0
Pankreasenzymersatztherapie (%)	58,8	0,0
Diabetes mellitus (%)	41,2	0,0
Regelmäßige Schmerzepisoden (%)	70,6	0,0
Stärkstes, regelmäßig eingenommenes Analgetikum (%)		
WHO I	23,5	0,0
WHO II	11,8	0,0
WHO III	17,6	0,0
Medianer COPPS	10,0 Punkte	10,0 Punkte
COPPS Verteilung (%)		
COPPS A	6,2	0,0
COPPS B	31,3	0,0
COPPS C	62,5	100,0
Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhauseinweisungen innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss	3,4	1,0

Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhaustage innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss	12,1	9,0
---	------	-----

Europa	Budapest (Ungarn)
Anzahl der eingeschlossenen Patienten	2
Anzahl der ausgeschlossenen Patienten gesamt	2
<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Einschlusskriterien • Fehlende Einverständniserklärung • Unvollständige Daten • Unglaubwürdige Daten • Eingabe nach Rekrutierungsstop 	<p>0</p> <p>0</p> <p>2</p> <p>0</p> <p>0</p>
Anzahl der vollständigen Follow-up Daten	0
Frauen (%)	0,0
Ätiologie (%)	
Alkohol	0,0
Idiopathisch	0,0
Hereditär	0,0
Autoimmun	0,0
andere	0,0
Nikotinabusus (%)	0,0
Ehemaliger Nikotinabusus (%)	0,0
Pankreasenzymersatztherapie (%)	0,0
Diabetes mellitus (%)	0,0
Regelmäßige Schmerzepisoden (%)	0,0
Stärkstes, regelmäßig eingenommenes Analgetikum (%)	
WHO I	0,0
WHO II	0,0
WHO III	0,0
Medianer COPPS	0,0 Punkte

COPPS Verteilung (%)	
COPPS A	0,0
COPPS B	0,0
COPPS C	0,0
Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhauseinweisungen innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss	0,0
Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhaustage innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss	0,0

USA	Baltimore	Columbus
Anzahl der eingeschlossenen Patienten	51	36
Anzahl der ausgeschlossenen Patienten gesamt	3	12
• Fehlende Einschlusskriterien	1	7
• Fehlende Einverständniserklärung	0	2
• Unvollständige Daten	1	3
• Unglaubliche Daten	1	0
• Eingabe nach Rekrutierungsstop	0	0
Anzahl der vollständigen Follow-up Daten	<u>48</u>	<u>24</u>
Frauen (%)	47,9	41,7
Ätiologie (%)		
Alkohol	27,1	41,7
Idiopathisch	8,3	37,5
Hereditär	39,6	4,2
Autoimmun	0,0	0,0
andere	25,0	16,7
Nikotinabusus (%)	25,0	0,0
Ehemaliger Nikotinabusus (%)	10,4	0,0
Pankreasenzymersatztherapie (%)	33,3	0,0
Diabetes mellitus (%)	22,9	0,0

Regelmäßige Schmerzepisoden (%)	89,6	33,3
Stärkstes, regelmäßig eingenommenes Analgetikum (%)		
WHO I	20,8	33,3
WHO II	16,7	4,2
WHO III	29,2	4,2
Medianer COPPS	9,0 Punkte	7,0 Punkte
COPPS Verteilung (%)		
COPPS A	2,1	33,3
COPPS B	68,8	58,3
COPPS C	29,1	8,3
Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhauseinweisungen innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss	0,8	0,8
Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhaustage innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss	4,0	3,3

USA	El Paso
Anzahl der eingeschlossenen Patienten	10
Anzahl der ausgeschlossenen Patienten gesamt	1
• Fehlende Einschlusskriterien	0
• Fehlende Einverständniserklärung	0
• Unvollständige Daten	1
• Unglaubwürdige Daten	0
• Eingabe nach Rekrutierungsstop	0
Anzahl der vollständigen Follow-up Daten	<u>9</u>
Frauen (%)	22,2

Ätiologie (%)	
Alkohol	66,7
Idiopathisch	0,0
Hereditär	0,0
Autoimmun	0,0
andere	33,3
Nikotinabusus (%)	33,3
Ehemaliger Nikotinabusus (%)	0,0
Pankreasenzymersatztherapie (%)	33,3
Diabetes mellitus (%)	44,4
Regelmäßige Schmerzepisoden (%)	11,1
Stärkstes, regelmäßig eingenommenes Analgetikum (%)	
WHO I	0,0
WHO II	0,0
WHO III	0,0
Medianer COPPS	9,0 Punkte
COPPS Verteilung (%)	
COPPS A	11,1
COPPS B	55,5
COPPS C	33,3
Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhauseinweisungen innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss	0,0
Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhaustage innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss	0,0

Asien	New Delhi (Indien)	Hyderabad (Pakistan)
Anzahl der eingeschlossenen Patienten	47	4

Anzahl der ausgeschlossenen Patienten gesamt	20	2
<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Einschlusskriterien • Fehlende Einverständniserklärung • Unvollständige Daten • Unglaubliche Daten • Eingabe nach Rekrutierungsstop 	0 4 15 0 1	0 0 0 2 0
Anzahl der vollständigen Follow-up Daten	<u>27</u>	<u>2</u>
Frauen (%)	33,3	50,0
Ätiologie (%)		
Alkohol	25,9	0,0
Idiopathisch	63,0	0,0
Hereditär	0,0	0,0
Autoimmun	0,0	0,0
andere	11,1	100,0
Nikotinabusus (%)	0,0	0,0
Ehemaliger Nikotinabusus (%)	3,7	0,0
Pankreasenzymersatztherapie (%)	66,7	50,0
Diabetes mellitus (%)	44,4	0,0
Regelmäßige Schmerzepisoden (%)	48,1	0,0
Stärkstes, regelmäßig eingenommenes Analgetikum (%)		
WHO I	0,0	0,0
WHO II	40,7	0,0
WHO III	3,7	0,0
Medianer COPPS	8,0 Punkte	10,0 Punkte
Verteilung COPPS (%)		
COPPS A	22,2	0,0
COPPS B	48,1	50,0
COPPS C	29,6	50,0
Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhauseinweisungen innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss	0,5	0,0

Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhaustage innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss	2,0	0,0
---	-----	-----

Asien	Sendai (Japan)
Anzahl der eingeschlossenen Patienten	50
Anzahl der ausgeschlossenen Patienten gesamt	3
<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Einschlusskriterien • Fehlende Einverständniserklärung • Unvollständige Daten • Unglaubwürdige Daten • Eingabe nach Rekrutierungsstop 	<p>2</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>0</p> <p>0</p>
Anzahl der vollständigen Follow-up Daten	<u>47</u>
Frauen (%)	17,0
Ätiologie (%)	
Alkohol	51,1
Idiopathisch	12,8
Hereditär	12,8
Autoimmun	10,6
andere	12,8
Nikotinabusus (%)	36,2
Ehemaliger Nikotinabusus (%)	34,0
Pankreasenzymersatztherapie (%)	53,2
Diabetes mellitus (%)	44,7
Regelmäßige Schmerzepisoden (%)	36,2
Stärkstes, regelmäßig eingenommenes Analgetikum (%)	
WHO I	4,3
WHO II	0,0
WHO III	0,0
Medianer COPPS	8,0 Punkte

COPPS Verteilung (%)	
COPPS A	31,9
COPPS B	61,7
COPPS C	6,4
Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhauseinweisungen innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss	0,4
Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhaustage innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss	12,6

Tabelle 5: Demografische und klinische Merkmale der Validierungskohorte

Anzahl der eingeschlossenen Patienten	546
Anzahl der ausgeschlossenen Patienten	126
Anzahl der vollständigen Follow-up Daten	<u>420</u>
Alter (Median; Spannbreite)	47,4 ; 18-91
Frauen (%)	28,1
Ätiologie (%)	
Alkohol	50,0
Idiopathisch	30,5
Hereditär	8,1
Autoimmun	2,1
andere	9,3
Nikotinabusus (%)	52,3
Pankreasenzymersatztherapie (%)	49,8
Diabetes mellitus (%)	38,6
Regelmäßige Schmerzepisoden (%)	30,1
Stärkstes, regelmäßig eingenommenes Analgetikum (%)	
WHO I	12,6
WHO II	11,2
WHO III	7,1

Medianer COPPS	8,2 Punkte
COPPS Verteilung (%)	
COPPS A	20,0
COPPS B	55,5
COPPS C	24,5
Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhauseinweisungen innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss (95% CI)	1,22 (0,0 – 32,0)
Durchschnittliche Anzahl der gesamten Krankenhaustage innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss (95% CI)	8,26 (0,0 bis 239,0)
COPPS Parameter (95% CI)	
NRS	2,8 (0,0 – 10,0)
HbA1c	6,5 (3,8 – 17,7)
BMI	24,0 (14,1 – 50,4)
CRP	25,1 (0,0 – 700,0)
Thrombozyten	241726 (30,0 - 887000)

6.2 Statistische Auswertung

Die durchschnittliche Anzahl der Krankenhauseinweisungen während der Nachbeobachtungszeit betrug 1,22 (SD \pm 2,420). Daraus ergibt sich eine Gesamtzahl von 512,4 Krankenhauseinweisungen pro Jahr. Die durchschnittliche Anzahl der Tage, die im Krankenhaus verbracht wurden, betrug 8,26 Tage (SD \pm 18,742). Daraus ergibt sich eine Gesamtzahl von 3469,2 Tagen pro Jahr. Die Krankenhauseinweisungen erfolgten entweder aufgrund eines akuten Schubs der CP, zur Diagnostik, zur Nachsorge der CP oder aufgrund von Komorbiditäten der CP als auch pankreasunabhängigen Erkrankungen.

Im Rahmen der statistischen Analyse wurde eine lineare Korrelationsanalyse durchgeführt um die Stärke des Zusammenhangs zwischen den primären Endpunkten und COPPS zu validieren. Die positive Steigung der Regressionsgeraden zeigt, dass ein gleichsinniger Zusammenhang zwischen dem COPPS (5-15) und der Zahl der Krankenhauseinweisungen (bereinigtes r Pearson-Korrelation = .428; $p < .001$) sowie der Gesamtzahl der im Krankenhaus

verbrachten Tage innerhalb von zwölf Monaten nach Studieneinschluss (bereinigtes r Pearson-Korrelation = ,354; $p < .01$) besteht. Um die Anpassungsgüte der abhängigen Variablen (Primäre Endpunkte) von den unabhängigen Variablen (COPPS) genauer zu verdeutlichen wurde das Bestimmtheitsmaß R^2 bestimmt (Abb. 3 und Abb. 4). Gleichwohl der statistische Zusammenhang zwischen COPPS und primärem Endpunkt bestätigt werden kann ($p < .05$), fällt das Korrelationsmaß deutlich schwächer aus, als auf dem Boden der Entwicklungsstudie zunächst angenommen. Die Validierungsstudie ist somit formal negativ. Die COPPS-Kategorie A, B und C korrelieren jedoch positiv mit beiden primären Endpunkten (Abbildung 3 und Abbildung 4).

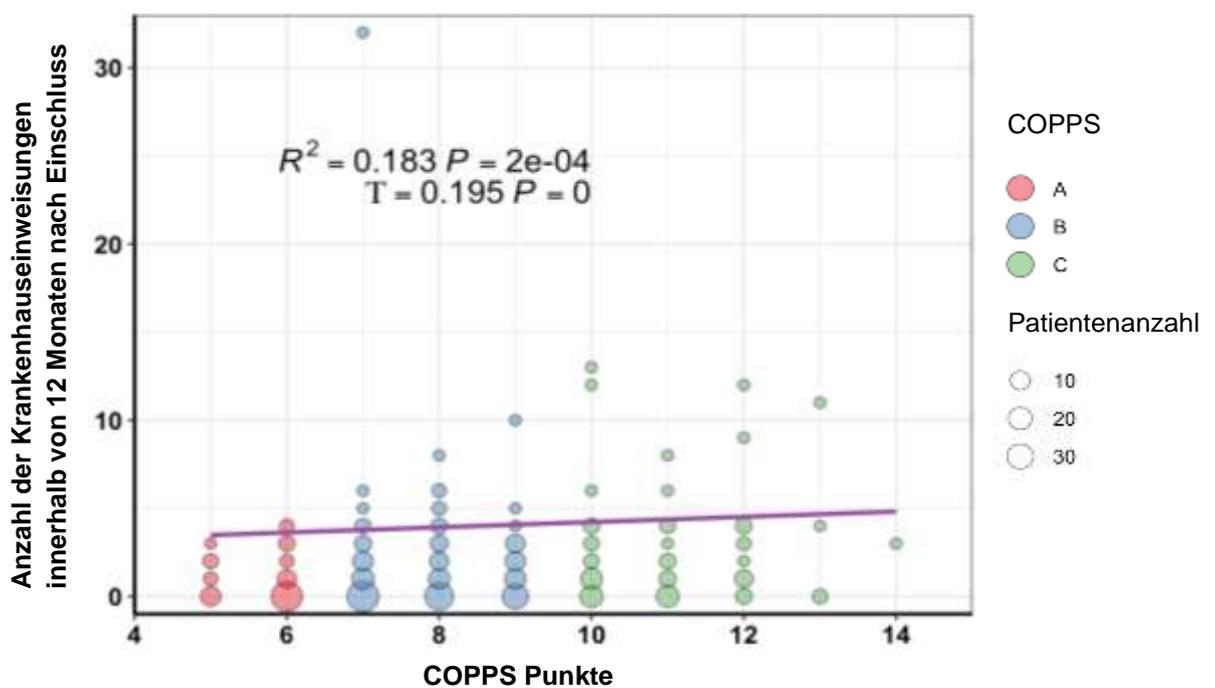


Abb. 3: COPPS Punkte und Anzahl der Krankenhauseinweisungen

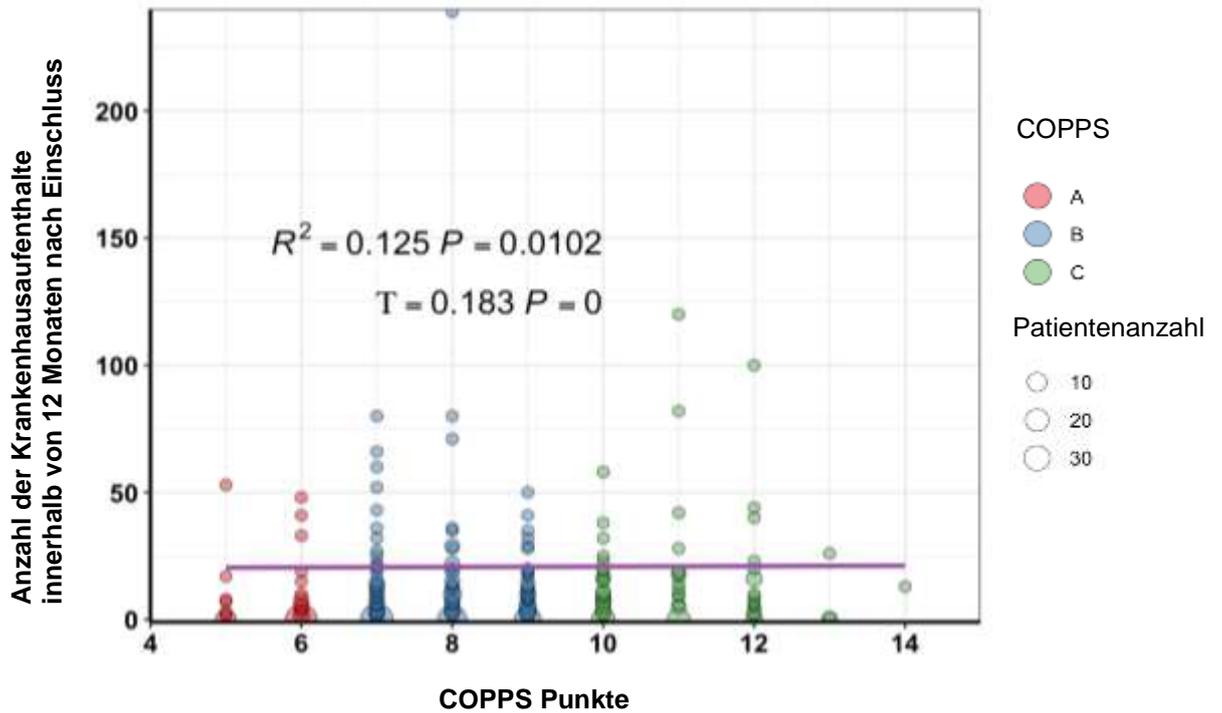


Abb. 4: COPPS Punkte und Anzahl der Krankenhausaufenthalte

Da sich in beiden Grafiken ein signifikanter, wenn auch flacher Anstieg der Korrelationskurven zeigt, wurde der signifikante Zusammenhang zwischen dem COPPS und den beiden primären Endpunkten innerhalb der Follow-up Periode in einem Boxplot-Diagramm weiter verdeutlicht und genauer dargestellt. Es besteht ein deutlicher Anstieg der medianen Anzahl der Krankenhauseinweisungen innerhalb von zwölf Monaten nach Einschluss in Abhängigkeit der jeweiligen COPPS Gruppe A-C (Abbildung 5 und 6).

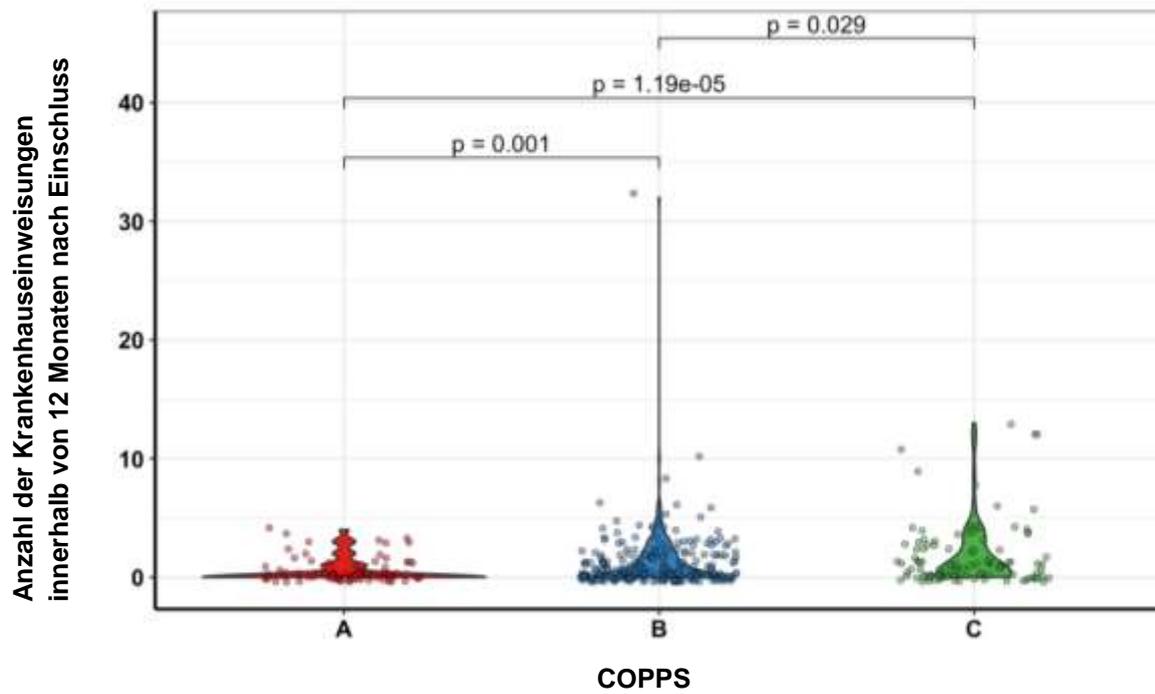


Abb. 5: COPPS und Anzahl der Krankenhauseinweisungen

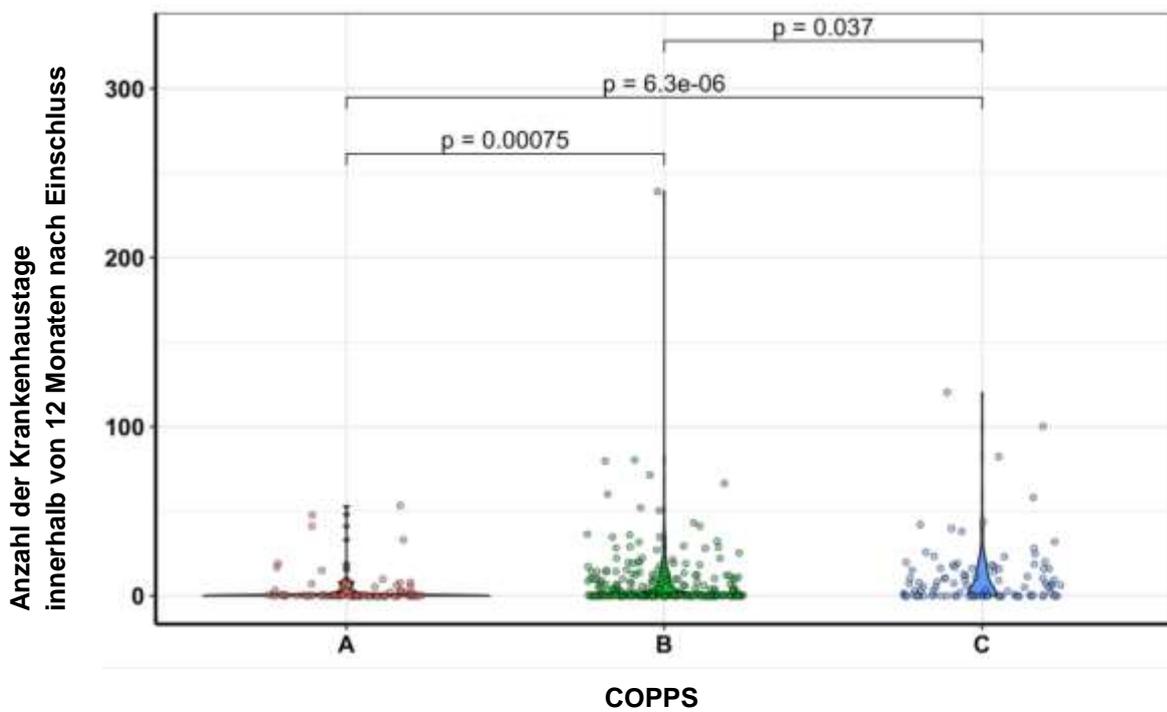


Abb. 6: COPPS und Anzahl der Krankenhaustage

Es zeigte sich, dass mit steigendem COPPS auch der prozentuale Anteil der Krankenhauseinweisungen signifikant zunahm: COPPS A 26%; COPPS B 47%; COPPS C 59% ($p < .002$). Zudem gab es in den COPPS Kategorien A, B, C deutliche prozentuale Unterschiede bei der Betrachtung der mehr als drei Tage im Krankenhaus verbrachten Tage. Während der Nachbeobachtungszeit verbrachten nur 2% der Probanden mit COPPS A mehr als drei Tage im Krankenhaus. Bei COPPS B war dies bei 8% der Fall. COPPS C wies mit 19% den höchsten Anteil an stationären Krankenhausaufenthalten von mehr als drei Tagen auf. Dies zeigt deutlich, dass COPPS den Schweregrad der CP anhand der Anzahl der Krankenhauseinweisungen sowie der Anzahl der im Krankenhaus verbrachten Tage erfassen kann. Damit wurde die Hypothese bestätigt, dass COPPS die Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthalts bei Patienten mit CP in einer internationalen, heterogenen Kohorte vorhersagen kann. Während der Nachbeobachtungszeit starben insgesamt 20 Probanden (4,8%). 85% der Verstorbenen waren männlich. Die Ätiologie der CP der verstorbenen Studienteilnehmer war in 65% Fällen alkoholischer Genese, in 20% unbekannt, in 10% idiopathisch und in 5% hereditär. Die Todesursache wurde nicht erfasst. Die COPPS-Verteilung in Bezug auf die Ein-Jahres-Letalität war wie folgt: COPPS A 2,4%; COPPS B 5,6%; COPPS C 3,9%. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ein-Jahres Letalität und COPPS ($p = .235$). Diese Zusammenhänge werden in der Tabelle 6 genauer dargestellt.

Tabelle 6: Risiko der Krankenhauseinweisung, -aufenthalte und der Ein-Jahres Letalität

	COPPS A	COPPS B	COPPS C
Prozentuelle Krankenhauseinweisungen $p = .002$	26%	47%	59%
> 3 tägiger Aufenthalt $p = .033$	2%	8%	19%
1-Jahres Letalität $p = .235$	2,4%	5,6%	3,9%

Bei der Aufnahme der Patienten wurden zusätzliche laborchemische Parameter für den COPPS erfasst: direktes Bilirubin, Harnstoff und Albumin. Sie zeigten jedoch, wie auch in der Entwicklungsstudie von COPPS (74), keine signifikante Korrelation mit dem COPPS und damit auch nicht mit dem Schweregrad der CP (Tabelle 7).

Tabelle 7: Zusätzlich erfasste laborchemische Parameter

	direktes Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	Harnstoff [mmol/l]	Albumin [g/l]
Anzahl der erfassten Daten	332	332	338
Mittelwert (SD)	4,833 (12,697)	5,716 (4,800)	39,468 (7,402)
Spannweite	0,00-205,20	0,57-36,00	4,20-69,00
p-Wert	.703	.120	.065

Um die Gültigkeit der gewonnenen Daten zu messen, sowie zum Ausschluss relevanter Bias durch die Zentren, wurde eine interne Validierung durchgeführt. Bias bezeichnen dabei Fehler in der Entwicklung, Datenerhebung, Umsetzung oder der Auswertung der Daten einer Studie die zu fehlerhaften Ergebnissen führt. In dieser Studie könnten beispielsweise Selektionsbias aufgetreten sein. Da es sich bei den teilnehmenden Studienzentren um Fachkliniken für Pankreaserkrankungen handelt, ist es zum Beispiel möglich, dass eher junge Patienten mit Untergruppen der CP in die Studie eingeschlossen wurden (hereditäre CP, AIP). Ebenso können Informationsbias zu falschen Ergebnissen führen. Informationsbias können in dieser Studie vorhanden sein, da die Follow-up Daten bei einigen Patienten telefonisch bei anderen persönlich und über vorliegende Arztbriefe zwölf Monate nach Studieneinschluss erhoben worden sind. Bias lassen sich durch eine interne Validierung minimieren. Bei vorliegenden Bias wäre das Studienergebnis nicht auf die Gesamtpopulation übertragbar (91). Zur internen Validierung wurde ein Bootstrapping, mit einer zufälligen Stichprobengröße von je 250 Fällen und 1000 Wiederholungen durchgeführt. Es konnte für beide Korrelationsmaße (Pearson und Kendall Tau) keine signifikante Abweichung vom Ergebnis der Gesamtkohorte festgestellt

werden (Abbildung 7a, b, c, d). Ein signifikanter Einfluss der Daten einzelner Zentren auf die Validierungsergebnisse insgesamt, ist somit unwahrscheinlich.

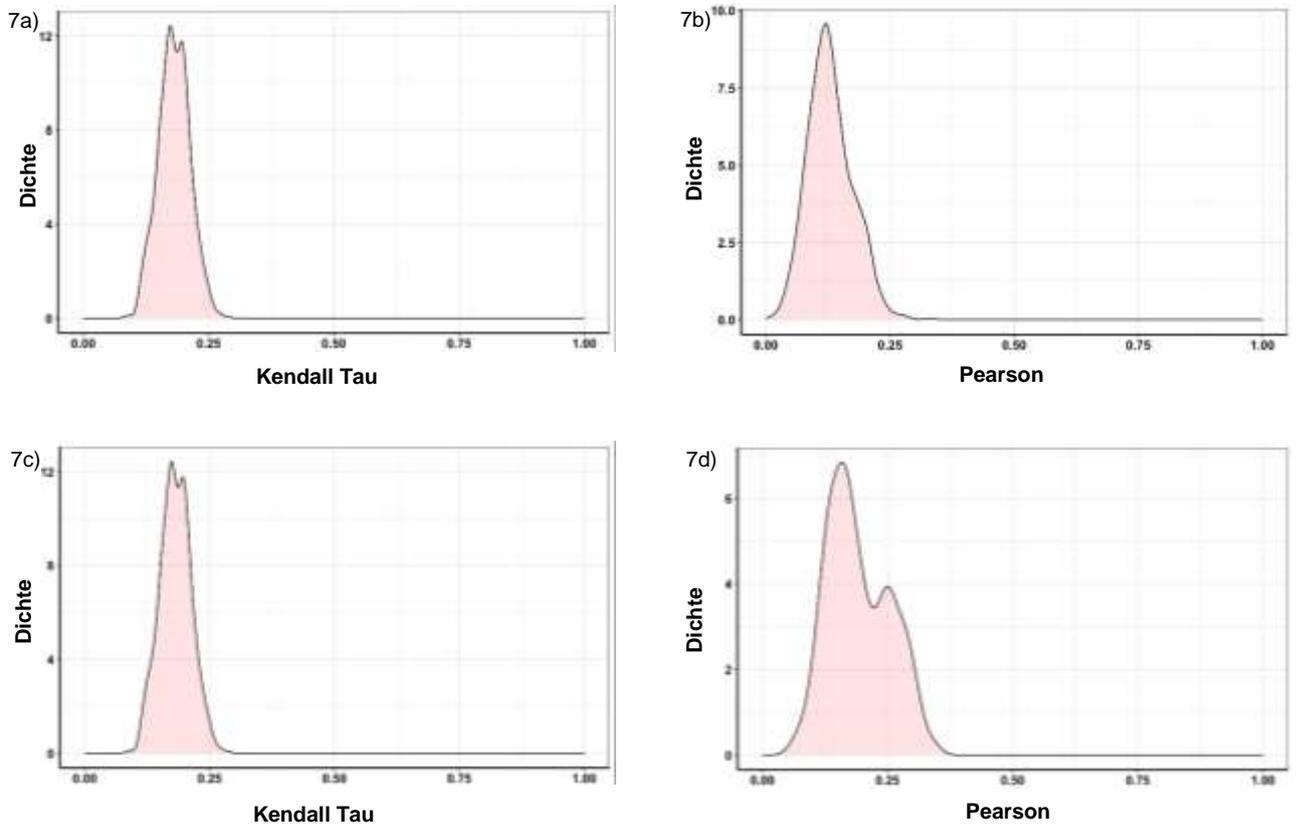


Abb. 7: Bootstrapping mit einer zufälligen Stichprobengröße.

- a) Für das Korrelationsmaß Kendall Tau und Anzahl der Krankenhausaufenthalte innerhalb von 12 Monaten nach Einschluss.
- b) Für das Korrelationsmaß Pearson und Anzahl der Krankenhausaufenthalte innerhalb von 12 Monaten nach Einschluss.
- c) Für das Korrelationsmaß Kendall Tau und Anzahl der Krankenhauseinweisungen innerhalb von 12 Monaten nach Einschluss.
- d) Für das Korrelationsmaß Pearson und Anzahl der Krankenhauseinweisungen innerhalb von 12 Monaten nach Einschluss.

7. Diskussion

Die CP stellt eine besondere Art der chronischen Erkrankungen mit einer komplexen Krankheitsentstehung und -entwicklung dar. Durch die hohe Anzahl an Risikofaktoren und unterschiedlichen Symptomen sowie deren Zusammenspiel konnte sich der klinische Verlauf und der Schweregrad bisher nur bedingt voraussagen lassen. Die Entwicklung einer Klassifikation und deren prospektive Validierung wurde von vielen Pankreatologen seit geraumer Zeit gewünscht. Seit Beginn des Versuchs der Entwicklung einer nützlichen und leicht anwendbaren klinischen Klassifikation für die CP sind viele Jahre vergangen. Viele Jahre war keine angemessene Klassifikation verfügbar. Jedoch ist eine Klassifikation einer Erkrankung nützlich, um Behandlungsergebnisse und -erfolge zu bewerten und diese zu veranschaulichen. Zudem können, je nach Stadium und Schweregrad, Behandlungsempfehlungen ausgesprochen werden.

Vielen renommierten Pankreatologen wie Bagul, Sirivardena, Büchler, Singer, Sarner und Schneider ist es seit Mitte des 20. Jahrhunderts nicht gelungen, eine klinische Klassifikation für die CP zu entwickeln, welche praktikabel und leicht anwendbar ist, im stationären sowie im ambulanten Bereich; ein Klassifikationssystem, welches den funktionellen Status der CP wiedergibt und frei ist von kostenintensiven und invasiven Maßnahmen. Zudem sollte es die angewendeten therapeutischen Maßnahmen bewerten und vergleichen.

Erst 2017 wurde von Beyer et al. der COPPS entwickelt (74). Eine klinische Klassifikation zur Bestimmung des Schweregrades der CP anhand von fünf leicht zu bestimmenden klinischen Kriterien: Drei Routine-Laborwerten (HbA1c, CRP, Thrombozytenzahl), dem BMI sowie der maximalen Schmerzangabe innerhalb der letzten sieben Tage anhand der NRS.

Ziel dieser Studie war die prospektive Validierung des COPPS in einer internationalen, multizentrischen Kohorte von Patienten mit CP. Weiterhin sollte überprüft werden, ob der COPPS einen Beitrag in Hinsicht der Therapieempfehlung leisten kann.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der COPPS in einer großen, internationalen und prospektiven Kohorte das Risiko der Krankenhauswiederaufnahme vorhersagen kann und so den Schweregrad der Erkrankung widerspiegelt.

7.1 Diskussion der Methoden

7.1.1 Patienten, Studiendesign und Ziel

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, internationale, multizentrische, longitudinale Beobachtungsstudie. Weltweit wurde erstmals eine Klassifikation der CP in einer internationalen und prospektiven Studie validiert. Alle Daten dieser Studie wurden anhand eines standardisierten Patientenerhebungsbogens erfasst. Die Nachbeobachtungszeit betrug ein Jahr, analog der Zielstellung des COPPS zur Abschätzung des Schweregrades anhand der kurz- bis mittelfristigen Krankheitsprognose. Die Nachbeobachtungszeit in der Validierungsstudie war somit identisch mit der der Entwicklungsstudie des COPPS (74).

Zur Entwicklung einer Klassifikation für die CP wurden in den letzten Jahren viele verschiedene Studienformen genutzt. Entwicklungsstudien zur Klassifikation der CP wie die Manchester-Klassifikation und das ABC-System nach Ramesh wurden lediglich in einer monozentrischen Studie entwickelt (66,72). Die Ergebnisse aus Marseille zur Einteilung der CP und die Erarbeitung der Cambridge Klassifikation, welche laut aktueller Leitlinie der Pankreatitis zur morphologischen Klassifikation der CP herangezogen werden soll, fand lediglich in Tagungen von teilnehmenden Spezialisten statt (23,59,61).

Eine Stärke der vorliegenden Studie ist das Studiendesign. Ein nennenswerter Vorteil einer prospektiven Studie ist, dass die Fragestellung bereits vor Beginn der Datenerhebung definiert wird. Die Ergebnisse traten, wie bei einer prospektiven Studie üblich, erst nach Studienbeginn ein. Dies garantiert eine höhere Güte der Daten und so auch der Ergebnisse. Ein weiterer

Vorteil war die Möglichkeit der Bestimmung der bestmöglichen Stichprobengröße (siehe 5.4 Schätzung des Stichprobenumfangs). Eine derartige prospektive Kohortenstudie zur Entwicklung der CP ist weltweit noch nicht durchgeführt worden.

7.1.2 Einschlusskriterien

Zum Studieneinschluss der Patienten musste eines von fünf Einschlusskriterien (siehe 5.3. Einschlusskriterien) erfüllt sein, um die Diagnose der CP zu sichern. Die Einschlusskriterien dieser Validierungsstudie stützen sich auf die Klinik des Patienten, bildgebende sowie histologische Nachweise.

Die Diagnosestellung zum Einschluss der Studienpatienten in diversen Studien zur Entwicklung von Klassifikationen der CP variiert. So wurde in der Entwicklungsstudie der Manchester-Klassifikation die Diagnose der CP anhand des ICD-9 gestellt (66). Im ICD-9 sind keine Kriterien vorgegeben, welche erfüllt sein müssen, um die Diagnose einer CP zu stellen. Ein Studieneinschluss erfolgte jedoch erst nach der Sicherstellung der Diagnose nach der Beurteilung der Ergebnisse einer Endoskopie oder eines CTs anhand von Diagnosekriterien für die CP. Klinische Angaben sowie die Histologie wurden dabei nicht berücksichtigt. In der Entwicklungsstudie des ABC-Systems nach Ramesh wurde vor Studieneinschluss die Diagnose der CP ebenfalls anhand von morphologischen Veränderungen in der Bildgebung gestellt. Klinische Parameter, welche auch ohne bildgebenden Veränderungen im Frühstadium der Erkrankung vorhanden sein können, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt (72). So ist es möglich, dass in diesen Studien Patienten mit einer frühen Form der CP, bei der morphologische Veränderungen fehlen können, nicht erfasst und nicht eingeschlossen wurden. Dies bedeutet eine inhomogene Verteilung der Patienten in Bezug zum Schweregrad der CP.

Durch das breite Spektrum und die klar definierten Einschlusskriterien der COPPS Validierungsstudie anhand der Klinik, bildgebenden sowie histologischen Nachweisen (74), wurde sichergestellt, dass die Diagnose der CP richtig erhoben wurde und zudem jedes Stadium der CP erfasst und eingeschlossen werden konnte. Dies garantiert eine Vielfalt der Krankheitsstadien in dieser Studienkohorte. Dadurch konnten die Schweregradeinteilung und die Ein-Jahres Letalität aller Stadien der CP bestimmt werden.

7.2 Diskussion der Ergebnisse

7.2.1 Geografische Verteilung und Studienkohorte

Bei der Validierung von COPPS in der internationalen, multizentrischen und prospektiven Kohortenstudie wurden insgesamt 546 Patienten mit sicherem Nachweis einer CP aus drei Kontinenten, acht Ländern und 15 Studienzentren eingeschlossen. Von 420 Patienten lagen vollständige Ein-Jahres Follow-up Daten zur statistischen Auswertung vor.

Eine ebenfalls große Studienkohorte konnte die monozentrische, retrospektive und teilweise prospektive Entwicklungsstudie aus Indien für das ABC-Systems nach Ramesh, aufweisen. Dort wurden insgesamt 650 Patienten eingeschlossen. Das ABC-System nach Böhler weist eine deutlich kleinere Studienkohorte vor. Diese Klassifikation wurde in der Entwicklungsstudie an 191 Patienten einer operativen Station in einem deutschen Krankenhaus nach einer chirurgischen Intervention, getestet. Die Nachbeobachtungszeit betrug drei Jahre (54). Die Manchester-Klassifikation wurde in einer retrospektiven, monozentrischen Kohorte entwickelt, die lediglich 41 Patienten beinhaltet. Diese wurden über zehn Jahre nachbeobachtet (66).

Eine Stärke dieser Studien stellt die Größe der Studienkohorte dar. Mit 546 eingeschlossenen Studienpatienten und insgesamt 420 vollständigen Follow-up-Datensätzen weist sie eine der größten Studienkohorten in der Gruppe der Entwicklungsstudien für eine Klassifikation der CP auf. Zudem zeigt sich die Internationalität der Studie durch die Herkunftsverteilung der Patienten (15 Studienzentren aus insgesamt acht Ländern auf drei Kontinenten). So kann eine

vielfältige Verteilung der Ethnie und so der demografischen Merkmale und der genetischen Varianten und letztlich auch der Ätiologie der CP garantiert werden.

Die CP präsentiert sich im Krankheitsverlauf mit unterschiedlicher Ausprägung ihrer Symptomatik. Um eine Vielfaltigkeit an Krankheitsstadien indirekt zu erfassen, können verschiedene Krankheitssymptome herangezogen werden.

In der Studienkohorte des ABC Systems nach Ramesh wurde die Schmerzsymptomatik der Patienten mit 25,7% angegeben. Ob eine exokrine oder endokrine Insuffizienz vorlag, wurde nicht dokumentiert (72). Büchler et al. konnten bei 57,5% der Patienten eine Schmerzsymptomatik erfassen, welche die Indikation zur operativen Therapie darstellte (54). Eine detaillierte Angabe der Symptomatik der CP in den verschiedenen Krankheitsstadien wurde bislang in keiner Entwicklungsstudie für ein Klassifikationssystem der CP erfasst.

Um alle Krankheitsstadien der CP in die Studienkohorte einzuschließen sowie den Schweregrad der CP angeben zu können, wurde in der Entwicklungsstudie von COPPS wie auch in dieser Validierungskohorte die Symptomatik der Studienpatienten erfasst. In der Entwicklungsstudie von COPPS von Beyer et. al wurde eine ePI von 62,9% und ein Diabetes mellitus von 41,0% (16,4% Diabetes mellitus Typ 3c) angegeben (74). In einer externen, unabhängigen Validierung von COPPS 2021 in Indien wurde von 7% eine ePI und von 42% ein Diabetes mellitus angegeben (92).

Die Studienkohorte von COPPS zeigt eine Vielfalt und Diversität an Symptomen und Komplikationen der CP und so eine homogene Verteilung an Krankheitsstadien. Eine Pankreasenzymersatztherapie wurde von 49,8% der Patienten benötigt. Ein Diabetes mellitus lag bei 38,6% vor, wobei der Anteil an Diabetes mellitus Typ 3c nicht erfasst wurde. 30,1% gaben regelmäßige Schmerzepisoden an. Regelmäßige, meist gürtelförmige Oberbauchschmerzen werden oft im frühen Krankheitsstadium der CP angegeben. Ein Diabetes mellitus sowie eine ePI mit benötigter Pankreasersatztherapie gehören zu den Spätsymptomen der CP. Diese detaillierte Beschreibung der Symptomatik der CP garantiert die Anwendbarkeit von COPPS in allen Krankheitsstadien.

7.2.2 Ätiologie

Die Ätiologie der CP in der Validierungsstudie von COPPS ist eine weltweit typische für die CP: Alkohol 50%, idiopathisch 30,5%, hereditär 8,1%, autoimmun 2,1% und sonstige in 9,3%.

In der Entwicklungsstudie des ABC-Systems nach Ramesh war die Ätiologie der CP inhomogen verteilt: in 545 Fällen war die CP eine TP und in 105 Fällen eine alkoholinduzierte CP. Da die TP vorwiegend in Indien, Afrika und Zentralamerika vorkommt (32), ist die weltweite Anwendbarkeit dieses Systems fraglich. Das ABC-System nach Büchler wurde nach seiner Entwicklung an 191 Patienten getestet. Die Verteilung der Ätiologie zeigt keine typische für die CP (Alkohol 33,7%, idiopathisch 29,4%, biliär 9,8%, andere 27,0%). An allen Studienteilnehmern wurde zuvor eine chirurgische Intervention durchgeführt (54). So kann diese Klassifikation nicht bei Patienten angewendet werden, welche in der Vorgeschichte keiner chirurgischen Therapie bedurften. Zudem ist die biliäre Ätiologie der CP, welche in dieser Studie als Ätiologie der CP angegeben wurde, nicht mehr in den aktuellen Leitlinien vertreten (23).

Diese Verteilung der Ätiologie in der COPPS Validierungsstudie unterstreicht die weltweite Anwendbarkeit des COPPS sowie die Anwendbarkeit für jede Ätiologie der CP. Der Anteil der alkoholinduzierten CP ist im unteren Durchschnittsbereich (50%) der Ätiologie der CP zu finden. Diese wird in der aktuellen Literatur mit 50-84% angegeben (23). Eine mögliche Ursache ist der große Anteil der Studienzentren, welche an universitäre Krankenhäuser angeschlossen sind. Dort werden weniger Patienten mit einer alkoholinduzierten CP behandelt. Zudem wurden in der Validierungsstudie von COPPS 55% der Patienten in Europa und 27% in den USA eingeschlossen. Auf diesen Kontinenten stellt der Alkoholkonsum die häufigste gesicherte Ursache der CP dar, so dass der Alkoholkonsum als Ätiologie höher sein müsste. 18% der eingeschlossenen Studienteilnehmer stammen aus asiatischen Ländern, in welchen häufig die AIP diagnostiziert wird (99).

Um der Frage nachzugehen, ob COPPS auch in einer Patientenpopulation mit vorwiegend idiopathischer CP korrekte Ergebnisse bezüglich der Krankenhausaufenthalte innerhalb eines

Jahres und so auch den Schweregrad voraussagt, validierten Maheshwari et al. (92) COPPS in einer externen, prospektiven und monozentrischen Beobachtungsstudie in Indien. Dort konnte gezeigt werden, dass COPPS auch in einem Patientenkollektiv mit vorwiegend idiopathischer CP, welches zudem jünger und zu 35% weiblich war, signifikant den Schweregrad der CP anhand der Krankenhauseinweisungen und Gesamtverweildauer anzeigen kann (92).

7.2.3 Krankenhauseinweisungen und Gesamtverweildauer

Als primäre Endpunkte wurden in dieser Studie die Anzahl der Krankenhauseinweisungen sowie die Gesamtverweildauer im Krankenhaus in Tagen innerhalb eines Jahres nach Einschluss festgelegt. Anhand dieser wurde auf den Schweregrad der CP rückgeschlossen. Die beiden Endpunkte korrelieren signifikant mit dem COPPS, die Korrelation fiel jedoch schwächer aus, als durch die Daten der Entwicklungsstudie zunächst angenommen. Die durchschnittliche Anzahl an Krankenhauseinweisungen innerhalb der Nachbeobachtungszeit von einem Jahr betrug 1,22 (SD $\pm 2,420$). Dies ergibt eine Gesamtanzahl von 512,4 Krankenhauseinweisungen pro Jahr. Die durchschnittliche Anzahl der Tage, die im Krankenhaus verbracht wurden, betrug 8,26 Tage (SD $\pm 18,742$) was eine Gesamtanzahl von 3469,2 Tagen pro Jahr für die gesamte Studienkohorte ergibt.

In der Entwicklungsstudie von COPPS von Beyer et al. (74) wurden ebenfalls die Anzahl der Krankenhauseinweisungen sowie die Gesamtverweildauer im Krankenhaus in Tagen erfasst. Die durchschnittliche Gesamtanzahl der Krankenhauseinweisungen bei einer Studiengröße von 91 Patienten aus Deutschland lag bei 1,9 (95% CI 1,39 bis 2,44) Einweisungen innerhalb von zwölf Monaten nach Studieneinschluss. Die Gesamtverweildauer im Krankenhaus wurde mit durchschnittlich 15,2 Tagen angegeben. Diese fast doppelt so hohe Gesamtverweildauer pro Studienteilnehmer ist vor allem darauf zurückzuführen, dass die Probanden der Entwicklungsstudie mehrheitlich während Behandlungsaufenthalten im Krankenhaus eingeschlossen wurden und mutmaßlich kränker waren. Dies spiegelt sich auch in dem

geringen Anteil an Probanden mit COPPS A (9.9%) wider. Demgegenüber wurden die Probanden der hier vorgelegten Validierungsstudie zu weitaus größeren Anteilen im ambulanten Setting rekrutiert, weshalb der Anteil, der mutmaßlich weniger schwer erkrankten Probanden mit COPPS A deutlich höher liegt (20%).

Der Unterschied könnte außerdem durch eine deutlich intensivere Versorgung der Patienten in Deutschland im weltweiten Vergleich zurückzuführen sein. Deutschland lag bei einem Ranking der öffentlichen Gesundheitssysteme, bei welchem 24 Staaten der OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development*) verglichen wurden, auf Platz zwei. Dies zeigt unter anderem, dass Deutschland im internationalen Vergleich mehr finanzielle Mittel aus einem hohen Anteil seines Bruttosozialproduktes, welches dem Gesundheitssektor zugeführt wird, zur Verfügung stehen. Dies bedingt vermehrt mögliche Krankenhauseinweisungen und eine längere Verweildauer im Krankenhaus, da mehr Ärzte, Pflegepersonal, Krankenhausbetten, finanzielle Mittel sowie vorhandene medizinische Gerätschaften und Techniken vorhanden sind, welche zur umfangreichen Diagnostik und Therapie zur Verfügung stehen. Alle Herkunftsländer der Studienzentren sind, bis auf Indien, welches lediglich einen Schlüsselpartner der OECD darstellt, bei diesem weltweiten Vergleich vertreten gewesen (94, 95).

Interessanterweise konnte dies in einer unabhängigen, externen Validierung von COPPS in Indien gezeigt werden. Dort betrug die durchschnittliche Anzahl der Krankenhauseinweisungen innerhalb eines Jahres $0,98 \pm 1,06$ SD, die Gesamtverweildauer $5,07 \pm 8,03$ SD. Eine Ursache könnte auch die Ätiologie der CP spielen, welche in 66% idiopathisch war. In der Entwicklungskohorte war Alkohol die Hauptursache der CP. Ebenso konnte, wie auch in dieser Validierungsstudie, bestätigt werden, dass ein steigender COPPS mit einer Zunahme der gesamten Krankenhausverweildauer korreliert. Diese Korrelation ist unabhängig vom Alter, Nikotinabusus sowie der Ätiologie der CP (Alkohol vs. idiopathisch) (74, 92).

In weiteren Studien konnten die globale Anzahl an Krankenhauseinweisungen sowie die Gesamtverweildauer für Patienten mit einer CP erfasst werden. In epidemiologischen Studien wird diskutiert, dass die Zunahme der Krankenhauseinweisungen Folge eines Anstiegs der Prävalenz sowie der Inzidenz der CP sein könnte. Infolge dessen ist auch mit einem Anstieg der Krankenhauseinweisungen zu rechnen (96). Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einem chronischen Schmerzsyndrom, welches durch die CP bedingt ist, eine höhere Anzahl an Krankenhauseinweisungen vorweisen (97).

So konnte in einer Studie aus den Niederlanden eine Zunahme der stationären Krankenhausaufnahmen von Patienten mit einer CP innerhalb von zwölf Jahren (1992-2004) mit einem Anstieg von 790 auf 1386 erfasst werden (75,4%). Ebenfalls konnte ein Anstieg der Gesamtanzahl der Krankenhausaufnahmen von Patienten mit einer CP von 5,2 auf 8,5 pro Personenjahre erhoben werden. In einem kubischen Regressionsmodell wurde ein weiterer deutlicher Anstieg der Krankenhauseinweisungen für die folgenden Jahre berechnet (98).

In einer nationalen Krankenhausstatistik aus dem Vereinigten Königreich konnte eine Verdopplung der Krankenhauseinweisungen auf Grund einer CP im Zeitraum von 1989 auf 2000 erfasst werden. Diese nahmen von 4,3 pro 100.000 Einwohnern auf 8,6 pro 100.000 Einwohner zu. Zudem war dieser Anstieg bei Männern doppelt so hoch wie bei Frauen. Der Alkoholkonsum korrelierte dabei mit der Anzahl der Krankenhausentlassungen auf Grund einer CP nach sechs Jahren. So könnte anhand des Anstiegs des Alkoholkonsums in einer Bevölkerung auf die Anzahl der Krankenhausentlassungen auf Grund einer Hauptdiagnose der CP rückgeschlossen werden (96,101). In einer Fallserie aus Deutschland wurde ein durchschnittlicher Krankenhausaufenthalt bei CP von 18 Tagen erfasst (100). In den Vereinigten Staaten zeigte sich eine eher geringe Zunahme der Krankenhauseinweisungen, auch wenn die Vorstellung in den Notaufnahmen stiegen. Die Ursache ist nicht bekannt (14) (15).

Dieser Anstieg der Krankenhauseinweisungen auf Grund der CP, insbesondere in den europäischen Ländern, zeigt sich in mehreren epidemiologischen Studien (Tabelle 8).

Tabelle 8: Jährliche Krankenhauseinweisungen auf Grund einer chronischen Pankreatitis

Land	Jahr	Jährliche Krankenhauseinweisungen (pro 100.000 Einwohner)
Vereinigte Staaten von Amerika (14)	1988	7,4
	2004	8,0
Vereinigtes Königreich (110)	1988/1989	4,3
	1999/2000	8,6
Niederlande (107)	1994	5,2
	2004	8,2
Finnland (19)	1977	10,4
	1989	13,4

Quelle: Jupp et al. "The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis" (96)

Der steigende Alkoholkonsum sowie die daraufhin steigende Anzahl der Krankenhauseinweisungen und die steigende Gesamtverweildauer werden zu einer enormen ökonomischen Mehrbelastung des Gesundheitssystems führen. Dies stellt eine weltweite Problematik dar (4,74,98). Deshalb ist es von entscheidender Bedeutung, den Schweregrad der CP weltweit anhand einer Klassifikation beurteilen zu können und so Therapieerfolge verdeutlichen zu können. Wie bereits erwähnt, sollte dieses System im ambulanten sowie im stationären Bereich eingesetzt werden können. Ebenso sollte es frei sein von kostenintensiven medizinischen Kriterien zur Erfassung des Scores. Dies ermöglicht den Einsatz des Klassifikationssystems auch in Ländern, in welchen weniger finanzielle Mittel für das Gesundheitssystem zur Verfügung stehen. Diese Kriterien an ein Klassifikationssystem für die CP werden von dem COPPS erfüllt.

7.2.4 Ein-Jahres-Letalität

In dieser Studie wurde die Ein-Jahres-Letalität bestimmt. Die COPPS-Verteilung in Bezug auf die Ein-Jahres-Letalität war wie folgt: COPPS A 2,4%; COPPS B 5,6%; COPPS C 3,9%. Insgesamt starben 20 (4,8%) Patienten. 85% waren männlich. Die Hauptätiologie der CP der verstorbenen Studienteilnehmer war bei 65% alkoholischer Genese. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ein-Jahres-Letalität und COPPS ($p < .235$). Zudem

korreliert der Schweregrad der CP, welcher mit dem COPPS angegeben werden kann, nicht mit der Ein-Jahres-Letalität.

Weltweit sind sichere Daten zur Sterblichkeit der CP rar. In der Entwicklungsstudie von COPPS lag die Gesamtlealität bei 1,1% (74). In Deutschland wurden laut Todesursachenstatistik 2009 des Statistischen Bundesamtes Deutschland 277 Todesfälle auf Grund einer CP nach ICD-10 (K860, K861) erfasst. Dabei waren 192 (69,31%) männlich und 85 (30,69%) weiblich. Im Jahr 2018 lagen bereits 333 Todesfälle auf Grund einer CP laut Todesursachenstatistik vor. Dabei waren 250 (75,08%) männlich und 73 (21,92%) weiblich. Hier liegt ein deutlicher Anstieg der Todesursache CP um 20,2% vor.

In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2016 wurde die Mortalität für die CP mit 0-9 Todesfällen pro 100.000 Personenjahre erfasst (102). In England und Wales wurden 1997 74 Todesfälle bei Patienten mit einer CP, als alkoholbedingt registriert. Die durchschnittliche Bevölkerungsanzahl lag zu dem Zeitpunkt, laut Amt für Nationale Statistik des Vereinigten Königreichs, bei 58.314.000 (103).

Es wird deutlich, dass die CP als Todesursache nur selten erfasst und angegeben wird. Dennoch ist die Überlebensrate für Patienten mit einer CP deutlich schlechter als bei anderen Krankheitsbildern (96). Dies ist einerseits durch die CP selbst als auch durch deren Komplikationen bedingt. Wie bereits erwähnt liegt die 10-sowie die 20-Jahres-Überlebensrate mit 70% und 45% deutlich unter der der Normalbevölkerung. Diese weisen eine deutlich höhere 10-sowie 20-Jahres-Überlebensrate auf: 93% und 65% (23). Patienten, welche zusätzlich an einem Alkoholabusus leiden, haben zudem eine niedrigere Überlebensrate. Auch Studien aus den Vereinigten Staaten sowie aus Dänemark erfassten eine geringere Überlebensrate und eine zu vierfach erhöhte Sterblichkeitsrate für Patienten mit einer bekannten CP im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Eine erhöhte Sterblichkeitsrate korreliert dabei positiv mit Kachexie sowie Arbeitslosigkeit, interessanterweise jedoch nicht mit einem Alkohol- oder Nikotinabusus, Diabetes mellitus sowie mit operativen Interventionen (13, 104). Ist die Ursache der CP eine hereditäre, so konnte in einer prospektiven Studie aus

Frankreich keine erhöhte Mortalitätsrate im Vergleich zur Normalbevölkerung erfasst werden. Risikofaktoren wie ein Alkohol- und Nikotinabusus sowie die ePI spielten dabei keine Rolle (105).

Als Todesursache bei Patienten mit einer CP wird selten die CP selbst angegeben (<25%), sondern vielmehr deren Komplikationen und Komorbiditäten wie Karzinome und weitere gastroenterologische und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (8,77,103). In einer externen prospektiven Validierungsstudie des COPPS in Indien wurde als Todesursache bei insgesamt acht Sterbefällen die CP nicht angegeben. Todesursache waren weitere Erkrankungen wie ein Myokardinfarkt oder eine Lungenentzündung, jedoch keine Komplikationen der CP oder die CP selbst (92).

In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Ein-Jahres-Letalität und dem COPPS gezeigt werden. Die CP wird weltweit eher selten als Todesursache angegeben. Vielmehr spielen Komplikationen der CP wie Blutungskomplikationen, beispielsweise durch Milzvenenthrombosen mit portaler Hypertension und Bildung von Ösophagus- und Magenvarizen, eine mögliche Rolle. Auch können Pseudoaneurysmen durch eine Gefäßzerstörung anhand von Pankreasenzymen zu Blutungskomplikationen führen. Ein hypoglykämischer Schock, duodenale Passagestörungen, Pankreasabszesse mit Gefahr der Sepsis sowie ein Pankreaskarzinom können mögliche Todesursachen darstellen. Diese Komplikationen treten meist in späten sowie bei schwerwiegenden Krankheitsverläufen auf und werden primär als Todesursache auf dem Todesschein angegeben. Dies könnte eine mögliche Ursache sein, weshalb der COPPS nicht mit der Ein-Jahres-Letalität korreliert.

7.2.5 Vergleich mit früheren Klassifikationen der CP

Bislang ist es nicht gelungen, eine für den klinischen Alltag relevante Schweregradeinteilung der CP zu etablieren. Dies ist unter anderem auf die genannten Faktoren zurückzuführen (Hohe Variabilität des klinischen Verlaufs mit erschwerter frühzeitigen Diagnosestellung (1,

32); geringe Korrelation der in der Bildgebung festgestellten morphologischen Veränderungen mit den funktionellen Beeinträchtigungen der Patienten, geringe Sensitivität des Pankreasfunktionstests (53); durch die retroperitoneale Lage erschwerte Gewinnung von Pankreasgewebe für die histologische Untersuchung.

Alle bisherigen Systeme wurden in retrospektiven Kohorten oder durch Expertenmeinungen entwickelt. Bislang wurde keine prospektive, multizentrische oder randomisierte Studie zur Entwicklung einer Klassifikation für die CP durchgeführt. Alle verfügbaren Klassifikationssysteme müssen zudem noch in prospektiven, randomisierten Studien getestet werden, um genaue Aussagen bezüglich der Prognose und Sterblichkeitsrate treffen zu können (23).

Die bisherigen Klassifikationen für die CP sind zur Beurteilung von kurz- bis mittelfristigen Therapieerfolgen sowie des aktuellen Schweregrades kaum geeignet (74). Sie wurden kaum in prospektiven, internationalen Studien in Hinsicht auf ihre Voraussagegenauigkeit der Prognose, Morbidität und Letalität getestet. Ebenso wurden nur wenige Klassifikationen in weiteren Studien auf ihre Aussagekraft untersucht und miteinander verglichen.

Mit einigen der bisher entwickelten Klassifikationen ist es möglich, anhand der klinischen Symptomatik, der bildgebenden Verfahren, des Funktionszustands des Pankreas sowie der nötigen Interventionen den Krankheitsverlauf der CP zu beschreiben; die Krankheitsentwicklung sowie die Pathophysiologie können verdeutlicht werden (54,74).

Laut aktueller S3 Leitlinie der Pankreatitis wird empfohlen, morphologische Veränderungen der CP entsprechend der Untersuchungstechnik anhand der Cambridge-Klassifikation zu klassifizieren und so die CP anhand der Bildgebung zu diagnostizieren. Jedoch wurde die Cambridge-Klassifikation nicht in prospektiven Studien für die Kriterien im Ultraschall, in der EUS oder dem MRT validiert. Die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren korrelieren zudem nicht mit dem klinischen Bild und dem Funktionsstatus des Pankreas bei vorliegender CP (72). Therapieentscheidungen sollten nicht auf Veränderungen in der Bildgebung beruhen, sondern

anhand der Klinik, die der Patient präsentiert, getroffen werden (54,107). Interessanterweise korreliert COPPS nicht mit der Cambridge Klassifikation (74).

Eine Prognose oder Therapieempfehlung kann nicht mit jeder Klassifikation gegeben werden. Lediglich die M-ANNHEIM-Klassifikation zeigt einen prognostischen Charakter, da gezeigt werden konnte, dass die Diagnose der CP verbessert werden kann, indem in einem frühen Stadium der CP eine endoskopische Intervention zur Schmerzlinderung durchgeführt wird (108).

Issa et al. konnten in einer Studie zeigen, dass zwischen der M-ANNHEIM- und Böhler-Klassifikation eine hohe Vergleichbarkeit bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse besteht (109).

COPPS ist, anders als alle bisherigen Klassifikationen, weltweit das erste Klassifikationssystem für die CP, welches in einer großen, prospektiven und multizentrischen Studie validiert wurde. COPPS kann zuverlässig den Schweregrad der CP voraussagen. Dies konnte in der Entwicklungsstudie gezeigt sowie in der vorliegenden Studie bestätigt werden (74). Für den Schweregrad der Erkrankung wurden folgende Surrogatmarker genutzt: Anzahl der Krankenhauseinweisungen sowie die Gesamtverweildauer im Krankenhaus innerhalb von zwölf Monaten. Die Prognose kann somit zuverlässig anhand dieser beiden Marker gegeben werden. Die Schweregradeinteilung sowie die Prognoseabschätzung können zudem international und unabhängig von der Ätiologie der CP durchgeführt werden. COPPS ist leicht zu berechnen, ist kostengünstig und im ambulanten sowie stationäre Bereich anwendbar (23, 74). Zur leichten und schnellen Berechnung von COPPS wurde 2022 ein Computerprogramm von Dr. Hans Stubbe, Mitarbeiter der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München, entwickelt, das online verfügbar ist. Unter www.copps-calculator.org ist es möglich, sich anhand der fünf Parameter (NRS, HbA1c, CRP, BMI, Thrombozytenzahl) den COPPS berechnen zu lassen. Dies vereinfacht die Anwendung von COPPS im Praxisalltag.

7.3 COPPS und die sozioökonomischen Auswirkungen der CP

Die Anzahl der Krankenhausaufenthalte sowie die Gesamtverweildauer im Krankenhaus steigen in den letzten Jahren für die CP weltweit deutlich an. Dies kann auf die ebenfalls steigende Inzidenz und Prävalenz der CP zurückgeführt werden. Ebenfalls stehen immer mehr diagnostische sowie therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Insgesamt führt dies zu einer weltweit deutlichen Mehrbelastung der Gesundheitssysteme. Eine genaue Erfassung der Kosten scheint allerdings schwierig zu sein, weshalb es nur wenige Daten dazu gibt (96).

Unter sozioökonomische Belastung fällt auch der Bereich der emotionalen und sozialen Auswirkungen der CP der Patienten. Diese wurden deutlich besser untersucht als die finanziellen Auswirkungen der CP (96). Unter anderem durch Schmerzsyndrome, Schlafstörungen, Selbstvorwürfe auf Grund des möglichen selbstverschuldeten Alkoholabusus, häufige Krankenhaus- und Arztbesuche, nötige Therapiemaßnahmen sowie Sorgen um die Krankheit und deren Folgen ist die Lebensqualität sowie die Teilnahme am täglichen Leben deutlich reduziert (7).

Da anhand des COPPS die mögliche durchschnittliche Anzahl der Krankenhauseinweisungen sowie die Gesamtverweildauer angegeben werden kann, besitzt COPPS vermutlich die Fähigkeit, die Mehrbelastung des Gesundheitssystems vorauszusagen (92). Dies könnte bei jeder ärztlichen Vorstellung, jedoch mindestens einmal jährlich bei routinemäßiger Kontrolle des Patienten, anhand der erneuten COPPS-Berechnung deutlich werden. Die zur COPPS-Berechnung notwendigen Laborparameter CRP, HbA1c sowie die Thrombozytenzahl werden bei einer ambulanten Verlaufskontrolle routinemäßig erhoben, so dass dies zu keinen weiteren Kosten, im Gegensatz zu teuren Interventionen, führt (73,53). Um genaue Daten darüber zu gewinnen, müsste dies allerdings in weiteren Studien untersucht werden.

7.4 COPPS und mögliche Behandlungsempfehlungen sowie – bewertungen

Die CP stellt ein komplexes, chronisches Krankheitsbild dar, welches in einem interdisziplinären Team behandelt werden sollte (23). Behandlungsempfehlungen sollten sich dabei an der Klinik des Patienten orientieren und nicht allein an der Bildgebung oder der Histologie, da bei dieser irreversiblen Erkrankung eine Symptomlinderung sowie die Verbesserung der Lebensqualität im Fokus steht (32). Die aktuellen Behandlungsempfehlungen richten sich nach der Leitlinien der Pankreatitis, welche im Jahr 2021 veröffentlicht worden ist (23).

Da die M-ANNHEIM-Klassifikation und auch der COPPS den Schweregrad der CP erfassen können, können beide Systeme womöglich Behandlungserfolge voraussagen und so Behandlungsempfehlungen geben. Die Erfassung des Schweregrades anhand der M-ANNHEIM-Klassifikation stellt sich jedoch komplexer und womöglich kostenintensiver dar, da sie Daten wie die M-ANNHEIM-Bildgebung sowie die Durchführung des Tests zur Beurteilung der ePI benötigt, welche nicht routinemäßig erhoben werden. Bisher wurde in Studien lediglich gezeigt, dass die M-ANNHEIM-Klassifikation anzeigen kann, wann ein Patient mit einer CP von einer interventionellen Therapie profitiert und in welcher Art diese durchgeführt werden sollte, um eine adäquate Schmerzreduktion zu erhalten (108).

Anhand des COPPS ist es möglich, mit fünf routinemäßigen, klinischen Parametern (BMI, HbA1c, CRP, Thrombozytenzahl und der Schmerzintensität) den Schweregrad der CP anzugeben. Um eine Therapieempfehlung geben zu können und den Behandlungserfolg zu überwachen, ist es lediglich nötig, denn am höchsten bewerteten Parameter zu erfassen und dem entsprechend eine Therapieempfehlung zu geben. Bei der nächsten routinemäßigen Visite müsste der COPPS erneut erfasst werden und der zuvor einflussreichste Parameter beurteilt werden. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Schmerzangabe des Patienten in den letzten sieben Tagen gerichtet werden, weil chronische Schmerzen zu einer höheren Anzahl an Krankenhauseinweisungen führen und die Lebensqualität deutlich

reduzieren (97). Diese Fragestellung konnte in dieser Studie nicht geklärt werden und benötigt weitere Studien zur Beantwortung.

7.5 Schlussfolgerung

In dieser Validierungsstudie wurde weltweit das erste prospektiv entwickelte Klassifikationssystem für die CP, auf seine Vorhersagegenauigkeit in einer großen, internationalen und prospektiven Kohorte hin untersucht. Es konnte bestätigt werden, dass COPPS anhand von fünf leicht zu bestimmenden klinischen Parametern (BMI, HbA1c, CRP, Thrombozytenzahl und der Schmerzintensität) unabhängig von der Ätiologie mit dem Risiko der Notwendigkeit einer Krankenhausbehandlung und der Länge der assoziierten Krankenhausaufenthalte als Surrogat für den Schweregrad der CP korreliert, gleichwohl die Korrelation schwächer ausfällt als ursprünglich angenommen. COPPS kann genutzt werden um eine kurz- bis mittelfristige Prognose der CP abzugeben.

Weitere Fragen konnten in dieser Studie nicht beantwortet werden und es bedarf weiterer Studien. Nur so kann die Therapie der CP verbessert sowie die Wissenschaft im Gebiet der CP unterstützt werden. Mögliche Fragestellungen sind:

- Lässt sich anhand von COPPS eine Behandlungsempfehlung oder -bewertung ableiten?
- Kann COPPS Patienten identifizieren, welche zur suffizienten Behandlung an spezielle Pankreaszentren überwiesen werden sollten?
- Dient COPPS als Surrogatendpunkt in klinischen Studien?
- Kann mit COPPS die sozioökonomische Belastung genauer erfasst werden?

8. Abstract

Hintergrund und Ziele: 2017 wurde von Beyer et al. ein Prognosescore für die CP entwickelt, welcher BMI, Schmerzen, CRP, Thrombozyten und HbA1c berücksichtigt. COPPS ermöglicht die objektive Überwachung des Schweregrades der Erkrankung, zeigt das Risiko einer erneuten Krankenhauseinweisung und die Dauer des Krankenhausaufenthalts in einer prospektiven Entwicklungskohorte und in einer retrospektiven Validierungskohorte, die in Deutschland und Dänemark rekrutiert wurden, an (74). Die prognostische Leistung von COPPS in einer heterogenen, internationalen Population ist jedoch unbekannt. Ziel dieser Studie ist die Validierung von COPPS in einer prospektiven, multizentrischen und internationalen Kohorte von Patienten mit CP.

Methoden: Bei dem Studiendesign handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, internationale Beobachtungsstudie zur Validierung des prognostischen Werts von COPPS. Zwischen 04/2016 und 09/2019 wurden Patienten mit CP an 15 Zentren in Europa, Asien und den Vereinigten Staaten rekrutiert und im Rahmen der Beobachtungsstudie untersucht. Bei Studienbeginn wurden der COPPS, demografische Daten und ätiologische Faktoren erfasst. Die Patienten wurden 12 Monate lang nachbeobachtet. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der Wiedereinweisungen ins Krankenhaus und die Gesamtdauer aller Krankenhausaufenthalte während dieses Zeitraums. Die Studie wurde von den jeweiligen Ethikkommissionen aller Zentren genehmigt.

Ergebnisse: Von 546 untersuchten Patienten erfüllten 420 Personen alle Einschlusskriterien und verfügten über vollständige Follow-up-Daten welche statistisch ausgewertet wurden. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 47,4 Jahre (19,420 SD) und 118 (28,1%) waren Frauen. 99 wurden aus Zentren in den Vereinigten Staaten rekrutiert, 76 aus Asien und 245 aus Europa. Alkohol war die häufigste Ätiologie (50%), gefolgt von idiopathischer Pankreatitis (30,5%), hereditäre Pankreatitis (8,1%), AP (2,1%) und anderen Ursachen (9,3%). Mehr als die Hälfte (52,3%) waren aktive oder ehemalige Raucher. Bei 209 (49,8%) war eine Enzymsubstitution aufgrund einer ePi erforderlich und bei 162 (38,6%) wurde ein Diabetes

mellitus diagnostiziert. Regelmäßige Schmerzepisoden wurden von 129 (30,1%) der Studienteilnehmern angegeben und 127 (30,2%) wurden regelmäßig mit Analgetika behandelt. Der mittlere COPPS-Wert betrug 8,2 Punkte (SD \pm 1,90), wobei 84 (20,0%), 233 (55,5%) und 103 (24,5%) Patienten in die jeweilige COPPS-Kategorie A, B oder C eingestuft wurden. Die durchschnittliche Zahl der Krankenhauseinweisungen während der Nachbeobachtungszeit betrug 1,22 (SD \pm 2.420) mit einer mittleren Anzahl von 8,26 Tagen (SD \pm 18.742) Krankenhausaufenthalt. Die COPPS-Kategorie A, B oder C korrelierte mit beiden primären Endpunkten, der Zahl der Krankenhauseinweisungen (bereinigtes r^2 .183 $p < 0,001$) und der Zahl der im Krankenhaus verbrachten Tage (bereinigtes r^2 .125 $p < 0,01$) innerhalb eines Jahres nach Studieneinschluss. Es konnte so die Hypothese bestätigt werden, dass COPPS das Risiko eines Krankenhausaufenthalts bei Patienten mit CP in einer internationalen, heterogenen Kohorte vorhersagen kann, gleichwohl die Korrelation schwächer ausfällt als ursprünglich angenommen.

Schlussfolgerung: Der Chronic Pancreatitis Prognosis Score (COPPS) sagt das Risiko einer Wiederaufnahme in einer großen, prospektiven, internationalen Kohorte von Patienten mit CP voraus. Dies ermöglicht COPPS als Score zur Schweregradeinteilung der CP in der klinischen Routine einzusetzen und dient womöglich als potenzieller Surrogat-Endpunkt in klinischen Studien.

9. Literaturverzeichnis

1. **Hoffmeister, A.**, Mayerle, J., Dathe, K., Mössner, J., Lerch, MM. Method report to the S3 guideline chronic pancreatitis: definition, etiology, diagnostics and conservative, interventional endoscopic and surgical therapy of the chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2012; 50 (11): S. 1225-1236.
2. **Beyer, G.**, Habtezion, A., Werner, J., Lerch, MM., Mayerle, J. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2020; 396 (10249): S. 499-512.
3. **Olesen, SS.**, Juel, J., Nielsen, AK., Frøkjær, JB., Wilder-Smith, OH., Drewes, AM. Pain severity reduces life quality in chronic pancreatitis: Implications for design of future outcome trials. *Pancreatology*. 2014; 14 (6): S. 497-502.
4. **Ammann, RW.**, Akovbiantz, A., Largiader, F., Schueler, G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology*. May 1984; 86(5 Pt 1): S. 820-828.
5. **Mayerle, J.**, Hoffmeister, A., Werner, J., Witt, H., Lerch, MM., Mössner, J. Chronic pancreatitis- definition, etiology, investigation and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013; 110 (22): S. 387-393.
6. **Schnelldorfer, T.**, Lewin, DN., Adams, DB. Operative management of chronic pancreatitis: longterm results in 372 patients. *JACS Journal of the American College of Surgeons*. 2007; 204(5): S. 1039-1045
7. **Fitzsimmons, D.**, Kahl, S., Butturini, G., van Wyk, M., Bornman, P., Bassi, C., et al. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26. *AJG The American Journal of Gastroenterology*. 2005; 100(4): S. 918-926.
8. **Petrov, MS.**, Yadav, D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019; S.175-184.
9. **Robles-Díaz, G.**, Vargas, F., Uscanga, L., Fernández-del Castillo, C. Chronic pancreatitis in Mexico City. *Pancreas*. 1990; 5(4): S. 479-483.
10. **Riela, A.**, Zinsmeister, AR., Melton, LJ. 3rd, Weiland, LH., DiMagno, EP. Increasing incidence of pancreatic cancer among women in Olmsted County, Minnesota, 1940 through 1988. *Mayo Clinic Proceedings*. 1992; 67(9): S. 839-845.
11. **The Copenhagen Pancreatitis Study Group.** An interim report from a prospective epidemiological multicentre study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. Volume 16. 1981; S. 305-312.
12. **Etemad, B.**, Whitcomb, DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001; 120(3): S. 682-707.
13. **Yadav, D.**, Timmons, L., Benson, JT., Dierkhising, RA., Chari, ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2011; 106(12): S. 2192-2199.
14. **Yang, AL.**, Vadhavkar, S., Singh, G., Omary, MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Archives of Internal Medicine*. 2008; 168(6): S. 649-656.
15. **Peery, AF.**, Crockett, SD., Murphy, CC., Lund, JL., Dellon, ES., Williams, JL., et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019; 156(1): 254-272. e11.
16. **Dufour, MC.**, Adamson, MD. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2003; 27(4): S. 286-290.

17. **Global Burden of Disease 2016 Alcohol Collaborators: Griswold, M.** et.al Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018; 392(10152): S. 1015-1035.
18. **Yadav, D.**, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013; 144(6): S. 1252-1261.
19. **Jaakkola, M.**, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut*. 1993; 34(9): S. 1255-1260.
20. **Lévy, P.**, Barthet, M., Mollard, BR., Amouretti, M., Marion-Audibert, AM., Dyard, F. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2006; 30(6-7): S. 838-844.
21. **Lin, Y.**, Tamakoshi, A., Matsuno, S., Takeda, K., Hayakawa, T., Kitagawa, M., et al. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *Journal of Gastroenterology*. 2000; 35(2): S. 136-141.
22. **Wang, LW.**, Li, ZS., Li, SD., Jin, ZD., Zou, DW., Chen, F. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. *Pancreas*. 2009; 38(3): S. 248-254.
23. **Beyer, G.**, Hoffmeister, A., Michl, P., Gress, TM., Huber, W., Algül, H. et al. S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – September 2021 – AWMF Registernummer 021-003. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2022; 60(3): S. 419-521.
24. **Gastard, J.**, Joubaud, F., Farbos, T., Loussouarn, J., Marion, J., Pannier, M., et al. Etiology and course of primary chronic pancreatitis in Western France. *Digestion*. 1973; 9(5): S. 416-428.
25. **Miyake, H.**, Harada, H., Kunichika, K., Ochi, K., Kimura, I. Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1987; 2(4): S. 378-385.
26. **Whitcomb, DC.** Genetics of alcoholic and nonalcoholic pancreatitis. *Current opinions in Gastroenterologie*. 2012; 28(5): S. 501-506.
27. **Lévy, P.**, Mathurin, P., Roqueplo, A., Rueff, B., Bernades, P. A multidimensional case-control study of dietary, alcohol, and tobacco habits in alcoholic men with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1995; 10(3): S. 231-238.
28. **Yadav, D.**, Hawes, RH., Brand, RE., Anderson, MA., Money, ME., Banks, PA., et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Archives of internal medicine*. 2009; 169(11): S. 1035-1045.
29. **Maisonneuve, P.**, Lowenfels, AB., Müllhaupt, B., Cavallini, G., Lankisch, PG., Andersen, JR., et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 2005; 54(4): S. 510-514.
30. **Talamini, G.**, Bassi, C., Falconi, M., Sartori, N., Salvia, R., Rigo, L., et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Digestive diseases sciences*. 1999; 44(7): S. 1303-1311.
31. **Gressner, AM.**, Arneemann, T. (2019). *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (3. Auflage). Springer.
32. **Beger, HB.**, Dralle, H., Lerch, MM., Malferheiner, P., Mössner, J., Riemann, JF. (2013) *Erkrankungen des Pankreas. Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf.* (1. Auflage). Springer.
33. **Teich, N.**, Keim, V. Pathogenetic concepts of chronic pancreatitis. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2001; 126(11): S. 884-888.

34. **Chari, ST.**, Kloepffel, G., Zhang, L., Notohara, K., Lerch, MM., Shimosegawa, T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*. 2010; 39(5): S. 549-554.
35. **Masamune, A.**, Nishimori, I., Kikuta, K., Tsuji, I., Mizuno, N., Iiyama, T., et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2017; 66(3): S. 487-494.
36. **Sah, RP.**, Chari, ST., Pannala, R., Sugumar, A., Clain, JE., Levy, MJ. et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010; 139(1): S. 140-148.
37. **Okazaki, K.**, Chari, ST., Frulloni, L., Lerch, MM., Kamisawa, T., Kawa, S. et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2017; 17(1): S. 1-6.
38. **Hart, PA.**, Kamisawa, T., Brugge, WR., Chung, JB., Culver, EL., Czakó, L. et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut*. 2013; 62(12): S. 1771-1776.
39. **Shimosegawa, T.**, Chari, ST., Frulloni, L., Kamisawa, T., Kawa, S., Mino-Kenudson, M. et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011; 40(3): S. 352-358.
40. **Beyer, G.**, Menzel, J., Krüger, PC., Ribback, S., Lerch, MM., Mayerle, J. Autoimmune pancreatitis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2013; 138(46): S. 2359-2370.
41. **Esposito, I.**, Born, D., Bergmann, F., Longerich, T., Welsch, T., Giese, NA. et al. Autoimmune pancreatocholangitis, non-autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis: a comparative morphological and immunological analysis. *PLoS One*. 2008; 3(7): e2539.
42. **Ghazale, A.**, Chari, ST., Smyrk, TC., Levy, MJ., Topazian, MD., Takahashi, N. et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *The American journal of Gastroenterology*. 2007; 102(8): S. 1646-1653.
43. **Catalano, MF.**, Sahai, A., Levy, M., Romagnuolo, J., Wiersema, M., Brugge, W. et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009; 69(7): S. 1251-1261.
44. **Melzack, R.** The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975; 1(3): S. 277-299.
45. **Stein, C.**, Mendl, G. The German counterpart to McGill Pain Questionnaire. *Pain*. 1988; 32(2): S. 251-255.
46. **Drewes, AM.**, Bouwense, SAW., Campbell, CM., Ceyhan, GO., Delhaye, M., Demir, IE. et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017; 17(5): S. 720-731.
47. **Ammer-Herrmenau, C.**, Ellenrieder, V., Neesse, A. Chronische Pankreatitis: Update Diagnostik und Therapie. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2021. 60(7): S. 1131-1138.
48. **Dörner, K.**, Kohse, KP. (2013). *Taschenlehrbuch Chemie und Hämatologie* (9.Auflage). Thieme.
49. **DiMagno, EP.**, Go, VL., Summerskill, WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *The new England journal of medicine*. 1973; 288(16): S. 813-815.
50. **Sauebruch, T.** (2021). *Therapie-Handbuch - Gastroenterologie und Hepatologie* (1. Auflage). Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.

51. **Gültig, O.**, Miller, A., Zöltzer, H. (2021). *Leitfaden Lymphologie (2. Auflage)*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
52. **Faller H.**, Lang, H. (2019). *Medizinische Psychologie und Soziologie (5. Auflage)*. Springer. S. 10-11. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-57972-5>.
53. **Chari, ST.**, Singer, MV. The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. Proposals based on current knowledge of its natural history. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1994; 29(10): S. 949-960.
54. **Büchler, MW.**, Martignoni, ME., Friess, H., Malfertheiner, P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC gastroenterology*. 2009; 9: 93.
55. **Lankisch, PG.**, Seidensticker, F., Otto, J., Lubbers, H., Mahlke, R., Stockmann, F. et al. Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1996; 12(2): S. 149-152.
56. **Schneider, A.**, Whitcomb, DC., Singer, MV. Animal models in alcoholic pancreatitis - what can we learn? *Pancreatology*. 2002; 2(3): S. 189-203.
57. **Issa, Y.**, van Santvoort, HC., Fockens, P., Besselink, MG., Bollen, TL., Bruno, MJ. et al. Diagnosis and treatment in chronic pancreatitis: an international survey and case vignette study. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreatico Biliary Association (Oxford)*. 2017; 19(11): S. 978-985.
58. **Comfort, MW.**, Gambill, EE., Baggenstoss, AH. Chronic relapsing pancreatitis; a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 1946; 6: S. 376-408.
59. **Sarles, H.** Pancreatitis Symposium, Marseille 1963. Basel, Switzerland. S. Karger. 1965.
60. **Sarner, M.**, Cotton, PB. Definitions of acute and chronic pancreatitis. *Clinics in gastroenterology*. 1984; 13(3): S. 865-870.
61. **Sarner, M.**, Cotton, PB. Classification of pancreatitis. *Gut*. 1984; 25(7): S. 756-759.
62. **Schneider, A.**, Löhr, JM., Singer, MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *Journal of gastroenterology*. 2007; 42(2): S. 101-119.
63. **Banks, PA.** Classification and diagnosis of chronic pancreatitis. *Journal of Gastroenterology*. 2007; 42 Suppl 17: S. 148-151.
64. **Mokrowiecka, A.**, Pinkowski, D., Malecka-Panas, E., Johnson, CD. Clinical, emotional and social factors associated with quality of life in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2010; 10(1): S. 39-46.
65. **Wilcox, CM.**, Yadav, D., Ye, T., Gardner, TB., Gelrud, A., Sandhu, BS. et al. Chronic pancreatitis pain pattern and severity are independent of abdominal imaging findings. *Clinics in gastroenterology*. 2015; 13(3): S. 552-560.
66. **Bagul, A.**, Siriwardena, AK. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis. *JOP: Journal of the pancreas*. 2006; 7(4): S. 390-396.
67. **Ammann, RW.** A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1997; 14(3): S. 215-221.
68. **Axon, AT.**, Classen, M., Cotton, PB., Cremer, M., Freeny, PC., Lees, WR. Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. *Gut*. 1984; 25(10): S. 1107-1112.

69. **Singer, MV.**, Gyr, K., Sarles, H. Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology*. 1985; 89(3): S.683-685.
70. **Sarles, H.**, Adler, G., Dani, R., Frey, C., Gullo, L., Harada, H. et al. The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988. *Scandinavian Journal of Gastroenterologie*. 1989; 24(6): S. 641-642.
71. **Homma, T.**, Harada, H., Koizumi, M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Pancreas*. 1997; 15(1): S.14-15.
72. **Ramesh, H.** Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis: the ABC system. *Journal of clinic gastroenterologie*. 2002; 35(1): S. 67-70.
73. **Mansera, CN.**, Frossard, JL., Bauerfeind, P. Chronische Pankreatitis und Enzyersatztherapie für die Praxis. *Schweizerisches Medizin Forum*. 2014; (14(31–32)): S. 570-577.
74. **Beyer, G.**, Mahajan, UM., Budde, C., Bulla, TJ., Kohlmann, T., Kuhlmann, L. et al. Development and Validation of a Chronic Pancreatitis Prognosis Score in 2 Independent Cohorts. *Gastroenterology*. 2017; 153(6): S. 1544-1554. e2.
75. **Collins, GS.**, Reitsma, JB., Altman, DG., Moons, KG. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. *BMJ (clinical research ed.)*.2015; 102(3): S. 148-158.
76. **Child, CG.**, Turcotte, JG. Surgery and portal hypertension. *Major problems in clinical surgery*. 1964; 1: S. 1-85.
77. **Beyer, G.**, D’Haese, JG., Ormanns, S., Mayerle, J. Chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom - Tumorrisiko und Screening. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2018; 143: S. 895-906.
78. **Rau, B.**, Steinbach, G., Baumgart, K., Gansauge, F., Grünert, A., Beger, HG. Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute pancreatitis: clinical value of an alternative acute-phase reactant. *Critical care medicin*. 2000; 28(3): S. 736-742.
79. **Niederau, C.**, Böhm, BO.(2021). *Klinikleitfaden Labordiagnostik (7. Auflage)*. Elsevier.
80. **Dörner, K.**, Kohse, KP. (2019). *Klinische Chemie und Hämatologie (9. Auflage)*. Thieme.
81. **Dörffel, T.**, Wruck, T., Rückert, RI., Romaniuk, P., Dörffel, Q., Wermke, W. Vascular complications in acute pancreatitis assessed by color duplex ultrasonography. *Pancreas*. 2000; 21(2): S. 126-133.
82. **Johnson, CD.**, Abu-Hilal, M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004; 53(9): S. 1340-1344.
83. **Mueller, UO et. al.** (2021). *Pschyrembel*. Thrombozytose. <https://www.pschyrembel.de/Thrombozytose/K0MJB/doc/>. (abgerufen am 21.02.2024)
84. **Benbow, SJ.**, Williams, G., MacFarlane, IA. Smoking habits and painful diabetic neuropathy. *Journal of diabetes and its complications*. 1997; 11(6): S.334-337.
85. **Mueller, UO.** et. al. (2021). *Pschyrembel*. Letalität.<https://www.pschyrembel.de/Letalit%C3%A4t/K0CRX/doc/>. (abgerufen am 21.02.2023)
86. **Weiß, C.**, Bauer, AW. (2015). *Promotion (4. Auflage)*. Thieme. doi:10.1055/b-003-124632
87. **Weiß, C.** (2019). *Basiswissen Medizinische Statistik (7. Auflage)*. Springer.
88. **Cleff, T.** (2011). *Deskriptive Statistik und moderne Datenanalyse (2. Auflage)*. Springer.
89. **Schneider, M.** (2020). Datenanalyse für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure (1. Auflage). *Springer Spektrum*. S.116-117. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-61866-0>

90. **Hemmerich, WA.** (2020). *Binomiale statistische Regression: Modellgüte*. <https://statistikguru.de/spss/binomiale-logistische-regression/modellguete.html>. (abgerufen am 01.12.2022).
91. **Kleist, P.** Bias in Beobachtungsstudien. *Schweizerisches medizin Forum*. 2010; 10(35): S. 580–583.
92. **Maheshwari, A.,** Patra, PS., Ray, S., Dhali, GK., Das, K. External validation of Chronic Pancreatitis Prognosis Score(COPPS): A prospective cohort study. *Digestive and liver disease: official journal of the italian Society of gastroenterology and theitalian Association for the study of the Liver*. 2022; 54(5): S. 654-662.
93. **Bock J.** (1997). *Bestimmung des Stichprobenumfangs für biologische Experimente und kontrollierte klinische Studien*. Oldenburg.
94. **OECD** - Better politics for better life. Aktiv weltweit. (2021). <https://www.oecd.org/ueberuns/mietglieder-und-partner/>. (abgerufen am 01.12.2021).
95. **Maier, J.** Die besten Gesundheitssysteme weltweit. (2020). *praktischARZT*. <https://www.praktischarzt.de/magazin/beste-gesundheitssysteme-weltweit>, (abgerufen am: 18.02.2023).
96. **Jupp, J.,** Fine, D., Johnson, CD. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best practice and research. Cliniquial gastroenterology*. 2010; 24(3): S. 219-231.
97. **Mullady, DK.,** Yadav, D., Amann, ST., O'Connell, MR., Barmada, MM., Elta, GH., et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study. *Gut*. 2011; 60(1): S. 77-84.
98. **Spanier, BW.,** Dijkgraaf, MG., Bruno, MJ. Trends and forecasts of hospital admissions for acute and chronic pancreatitis in the Netherlands. *European journal of gastroenterology and hepatology*. 2008; 20(7): S. 653-658.
99. **Johnson, CD.,** Hosking, S. National statistics for diet, alcohol consumption, and chronic pancreatitis in England and Wales, 1960-88. *Gut*. 1991; 32(11): S. 1401-1405.
100. **Wehler, M.,** Nichterlein, R., Fischer, B., Farnbacher, M., Reulbach U, Hahn EG, et al. Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis. *The American journal of gastroenterologie*. 2004; 99(1): S. 138-146.
101. **Tinto, A.,** Lloyd, DA., Kang, JY., Majeed, A., Ellis, C., Williamson, RC. et al. Acute and chronic pancreatitis--diseases on the rise: a study of hospital admissions in England 1989/90-1999/2000. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2002; 16(12): S. 2097-2105.
102. **Xiao, AY.,** Tan, ML., Wu, LM., Asrani, VM., Windsor, JA., Yadav, D. et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *The Lancet. Gastroenterology and hepatology*. 2016; 1(1): S. 45-55.
103. **White, IR.,** Altmann, DR., Nanchahal, K. Alcohol consumption and mortality: modelling risks for men and women at different ages. *British medical journal (clinical research ed.)*. 2002; 325(7357): S. 191.
104. **Nøjgaard, C.,** Bendtsen, F., Becker, U., Andersen, JR., Holst, C., Matzen, P. Danish patients with chronic pancreatitis have a four-fold higher mortality rate than the Danish population. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American gastroenterological Association*. 2010; 8(4): S. 384-390.
105. **Rebours, V.,** Boutron-Ruault, MC., Jooste, V., Bouvier, AM., Hammel, P., Ruszniewski, P. et al. Mortality rate and risk factors in patients with hereditary pancreatitis: uni- and multidimensional analyses. *The American Journal of gastroenterology*. 2009; 104(9): S. 2312-2317.

106. **Layor, P.**, Yamamoto, H., Kalthoff, L., Clain, JE., Bakken, LJ., DiMagno, EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994; 107(5): S. 1481-1487.
107. **Ammann, RW.**, Muellhaupt, B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1999; 116(5): S. 1132-1140.
108. **He, YX.**, Xu, HW., Sun, XT., Ye, Z., Wang, W., Lai, XW. et al. Endoscopic management of early-stage chronic pancreatitis based on M-ANNHEIM classification system: a prospective study. *Pancreas*. 2014; 43(6): S. 829-833.
109. **Issa, Y.**, van Santvoort, HC., van Dieren, S., Besselink, MG., Boermeester, MA., Ahmed Ali, U. Diagnosing Chronic Pancreatitis: Comparison and Evaluation of Different Diagnostic Tools. *Pancreas*. 2017; 46(9): S. 1158-1164.
110. **Rey, GD.**, Einführung in die Statistik: Stichprobenumfang (2020)
https://www.tu-chemnitz.de/phil/imf/psyler/lehre/V_EidS/07%20Stichprobenumfangsplanung.pdf
 (abgerufen am 15.02.2024)
111. **Altmann, DG.** (2000). *Statistics with confidence* (2. Auflage). S. 89 ff. John Wiley & Sons
112. **Whitcomb, DC.**, Gorry M. C., Prestone R. A. et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nature Genetics* 1996;14: S. 141-145.
113. **Eid, M.**, Gollwitzer, M., Schmitt, M. (2010). *Statistik und Forschungsmethoden: Lehrbuch mit Online-Materialien* (1. Auflage). Beltz.
114. **Mössner, J.**, Keim V. (2003). Therapie der chronischen Pankreatitis. *Internist*; 44: S. 1515-1523.
115. **Rau, B.**, Schilling M.K., Beger H.G., (2004). Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Digestive diseases*. 2004. 22(3). S. 247-57.
116. **Marshall, JC.**, Cook DJ, Christou NV et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical Care Medicine* 1995; 23: S. 1638–1652
117. **Raithel, J.** (2008). *Quantitative Forschung. Ein Praxiskurs* (2. Auflage). Verlag für Sozialwissenschaften. S. 54-62.

10. Anhang

10.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Demografische Verteilung der Studienzentren	42
Abb. 2: Internationale Validierungsstudie von COPPS	43
Abb. 3: COPPS Punkte und Anzahl der Krankenhauseinweisungen.....	58
Abb. 4: COPPS Punkte und Anzahl der Krankenhausaufenthalte	59
Abb. 5: COPPS und Anzahl der Krankenhauseinweisungen	60
Abb. 6: COPPS und Anzahl der Krankenhaustage	60
Abb. 7: Bootstrapping mit einer zufälligen Stichprobengröße.	63

10.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologie der chronischen Pankreatitis	14
Tabelle 2: Übersicht über die Klassifikationen der chronischen Pankreatitis.....	24
Tabelle 3: Chronic Pancreatitis Prognosis Score (COPPS).....	26
Tabelle 4: Demografische und klinische Merkmale der einzelnen Studienzentren.....	45
Tabelle 5: Demografische und klinische Merkmale der Validierungskohorte	56
Tabelle 6: Risiko der Krankenhauseinweisung, -aufenthalte und der Ein-Jahres Letalität	61
Tabelle 7: Zusätzlich erfasste laborchemische Parameter	62
Tabelle 8: Jährliche Krankenhauseinweisungen auf Grund einer chronischen Pankreatitis	73

10.3 Ethikvotum



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

ETHIKKOMMISSION BEI DER LMU MÜNCHEN



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Frau
Prof. Dr. Julia Mayerle
Klinikum der Universität München
Med. Klinik II
Klinikum Großhadern
81377 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 440055191
Telefax+49 (0)89 440055192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

10.11.2016 Hb /sc

Projekt Nr: **678-16** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Beratung nach Fakultätsrecht

Studientitel: Internationale prospektive multizentrische Studie zur Validierung des Prognosecores für Patienten mit chronischer Pankreatitis (COPPS)
Antragsteller: Prof. Dr. Julia Mayerle, Med. Klinik II, Klinikum Großhadern, 81377 München

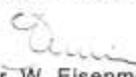
Sehr geehrte Frau Prof. Mayerle,

die Ethikkommission der Med. Fakultät der LMU München bestätigt den Eingang des o. g. Antrags, mit dem Ihre Mitwirkung angezeigt wird.

Durch das zustimmende Votum der für den Leiter der Klinischen Prüfung zuständigen Ethikkommission ist den berufsrechtlichen Erfordernissen Rechnung getragen.

Gerne können wir Ihnen bestätigen, dass gegen Ihre Mitwirkung und das Ihrer Institution keine Bedenken bestehen.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder der Kommission:
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Heid (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. C. Bauswein, PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. K. Hahn, Dr. B. Henrikus, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. D. Nowak, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. A. Yassouridis, Dr. Ch. Zech

10.4.1 Studienprotokoll

STUDY PROTOCOL

For approval by institutional ethics committee

1. Subject:

International prospective multicenter cohort study for validation of the Chronic Pancreatitis Prognostic Scoring System (COPPS)

2. Project Initiator

2.1. Principle Investigator:

Prof. Dr. Julia Mayerle
Department of Medicine A
University Medicine
Ernst-Moritz-Arndt-University
Ferdinand-Sauerbruch-Strasse
17475 Greifswald
Germany
Phone: 0049 03834-86-7230, Fax: 0049 03834-86-7234
Mail: mayerle@uni-greifswald.de

3. Applicant:

Name xxx
Address

Name xxx
Address

4. Abstract

Chronic pancreatitis is an inflammatory disorder of the pancreas which is characterized by recurrent abdominal pain and which leads to fibrotic tissue replacement and exocrine and endocrine insufficiency.

The morphologic changes of the pancreas that can occur during the course of the disease, such as ductal changes or calcification, do thereby not correlate with the loss of function. Diagnosing chronic pancreatitis in early stages of disease remains a clinical challenge, as most of the available imaging modalities and functional tests lack the necessary sensitivity.

During the last decades a variety of classifications has been introduced, aiming to better characterize the course of disease and to allow comparison of outcome after different treatment approaches. So far there is no system available that allows simple and reliable grading of disease severity or estimation of prognosis.

We have previously developed a prognostic scoring system for patients with proven chronic pancreatitis (COPPS) that relies on 5 clinical parameters and allows prediction of readmission to the hospital for any cause. It was prospectively developed in a large single center cohort and retrospectively validated in a different group of patients.

It is the aim of the current study to validate this scoring system in a prospectively collected international multicenter cohort of chronic pancreatitis in respect to severity grading and predictive accuracy.

5. Review of the literature

A first definition of chronic pancreatitis was introduced by Comfort et al. in 1946 (1). The following table summarizes currently published classification and scoring systems (adjusted from (2))

Name	Description
First clinical characterization 1946 (1)	Description of the clinical presentation and its association with alcohol consumption.
Marseille 1963 (3;4)	Description of morphology and etiologic factors without considering a correlation between morphologic changes and loss of function. Neither a severity grading nor inclusion of imaging findings.
Marseille 1984 (5)	Further elaboration and sub classification of morphologic staging, introducing the concept of "obstructive chronic pancreatitis", but still no inclusion of morphologic changes and loss of function, severity grading or inclusion of imaging findings.
Marseille-Rom 1988 (6)	Distinction of a "chronic calcifying" and "chronic inflammatory" form of pancreatitis. Description of etiology, but no analysis of diagnostic criteria in respect to clinical course, organ function or imaging.
Cambridge 1984 (7;8)	Classification of severity depending on morphologic changes detected by different imaging modalities (ultrasound, CT, ERCP). Etiologic factors, pancreatic organ function and functional testing were discussed, however the morphologic characteristics were not defined clearly.
Japan Pancreas Society 1997 (9)	Distinction between "probable" and "proven" chronic pancreatitis in respect to imaging, pancreatic function and histology.

TIGAR-O 2001 (11)	Detailed categorization of possible etiologic risk factors.
ABC-Grading-System 2002 (12)	Severity scoring depending on clinical characteristics, but not all patients could definitely classified.
M-ANNHEIM Classification 2007 (2)	Classification according to risk factors, clinical presentation and severity of disease, including therapeutic options. Rather complex.

For clinical routine it would be beneficial to have a tool at hand that allows severity grading of chronic pancreatitis in a reliable and timely fashion.

6. Aim

It is the aim of the current study to validate a previously developed and locally tested Chronic Pancreatitis Prognostic Scoring System (COPPS) in a prospectively collected international multicenter cohort of chronic pancreatitis in respect to severity grading and predictive accuracy. Thus we hope to provide a clinical tool which not only allows to describe the course of disease, but also to evaluate the outcome of treatment choices. The COPPScore currently includes 5 clinical features (HbA1c, BMI, thrombocytes, CRP and the visual analogue scale for worst pain within the last 7 days) and predicts the risk of readmission to the hospital within one year period (see table 1).

7. Patients and Methods

Patients

Inclusion criteria

- Patients with proven chronic pancreatitis (see suppl. Material) and
- Given informed consent

Exclusion criteria

- Missing or withdraw of consent

Sample size estimation

We aim to prospectively include at least 500 patients. A sample size estimation using the previously achieved *r*-value of 0.544 resulted in a 95 % CI of 0.450 to 0.626 when including 250 patients. To adjust for a non-homogeneous sample due to cluster formation at each participating center with different demographics, varying sample size and data quality from individual centers we estimated that at least twice as many patients should be included.

Medication

No study medication will be given to patients included in this study.

Study Protocol

All necessary tests and diagnostic procedures should only be performed for clinical reasons and not for study inclusion. Treatment will be performed independent of study participation. All treatment decision during the course of the study should not be influenced by the fact that a subject is enrolled or excluded from this study.

All obtained data will be concluded in an electronic case report form (eCRF). Data will be transmitted via a <https://> protocol and saved to a central MySQL-database in pseudonym on a PHP-server. Access to the database will by password protected and only centers that agreed

to the terms and conditions will be able to access it. Investigators can only enter and edit patients that have been included at their center. Personal data of patients such as full name, DOB and contact details will be stored separately and at the local level only.

Subjects are allowed to withdraw their consent at any time without providing reason or cause.

Data Analysis

Primary endpoints:

1. One year mortality
2. Number and total length of hospitalizations within the one-year follow-up period
3. Complications occurring during the one-year follow-up period

Conduction of the Study

Ideally all patients with chronic pancreatitis treated at the participating centers should be consecutively screened for study inclusion during the inclusion period.

At baseline patient demographics, etiology of pancreatitis and the five current COPPS parameters as well as analgesics use and levels of bilirubin, urea and albumin will be documented. After one-year time the patient will be contacted again via phone or in person and follow-up data as well as complications will be documented.

After the termination of the study the predictive value of COPPS for the primary endpoints will be analyzed using SPSS statistics software.

No additional tests or procedures will be required.

Study duration

Inclusion period:

08/01/2016 to 07/31/2018

Follow-up period:

08/01/2017 to 7/31/2019

Study period:

08/01/2016 to 12/31/2019

8. Patient Information and Consent

Patients can only be included after receiving detailed written and verbal information about the study by a qualified investigator. Patients and investigators will have to sign a consent form in order to verify the patient's agreement to be included in this trial.

9. Investigators

###Name###

###Institution###

###Location###, _____

Date

Signature

10. Supplemental Material

eCRF overview

Patient Information and Informed consent form

Table 1: Chronic Pancreatitis Prognostic Scoring System (COPPS)

	1 point	2 points	3 points
Maximal pain within the last 7 days VAS (1-10)	0 – 2	3 - 6	7 - 10
HbA1c (%)	> 6.0	5.5 – 6.0	< 5.5
CRP mg/l	< 3.1	3.1 - 20	> 20
BMI (kg/m ²)	> 25	18 - 25	< 18
Thrombocytes Gpt/l	150 - 400	100 - 150	< 100 or > 400

COPPS A = 5 - 6 points

COPPS B = 7 - 9 points

COPPS C = 10 – 15 points

Reference List

- (1) Comfort MW, Gambill EE, Baggenstoss AH. Chronic relapsing pancreatitis: a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract. *Gastroenterology* 1946;6:239-85.
 - (2) Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol* 2007;42(2):101-19.
 - (3) Sarles H. Pancreatitis Symposium, Marseille 1963. Basle, New York: Karger, 1965.
 - (4) Sarles H. Proposal adopted unanimously by the participants of the Symposium, Marseille 1963. *Bibl Gastroenterol* 1965;7:7-8.
 - (5) Singer MV, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology* 1985;89(3):683-5.
 - (6) Sarles H, Adler G, Dani R *et al*. Classifications of pancreatitis and definition of pancreatic diseases. *Digestion* 1969;43(4):234-6.
 - (7) Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984;25(7):756-9.
 - (8) Axon ATR, Classen M, Cotton PB. Pancreatography in chronic pancreatitis: International definitions. *Gut* 1984;25(10):1107-12.
 - (9) Homma T, Harada H, Koizumi M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Pancreas* 1997;15(1):14-5.
 - (10) Ammann R. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997;14(3):215-21.
 - (11) Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120(3):682-707.
 - (12) Ramesh H. Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis: The ABC system. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2002;35(1):67-70.
 - (13) Bagul A, Siriwardena AK. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis. *J Pancreas* 2006;7(4):390-6.
-

10.4.2 Patienteninformation und Einverständniserklärung



Prof. Dr. Julia Mayerle
Direktorin Medizinische Klinik II

Telefon: +49 (0)89 4400 - 72391
Telefax: +49 (0)89 4400 - 78887
Julia.Mayerle@med.uni-muenchen.de
www.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Marchioninistr. 15
D-81377 München

PATIENTENINFORMATION

über die Studie

„Internationale prospektive multizentrische Studie zur Validierung des Prognosescores für Patienten mit chronischer Pankreatitis (COPPS)“

und EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Name und Vorname des Patienten:

.....

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

für die Entwicklung von Methoden zur Untersuchung und Behandlung verschiedener Erkrankungen sind Studien an Patienten unerlässlich. Mit Hilfe dieser Studien wird der wissenschaftliche Nachweis geführt, dass die neuen Methoden zuverlässig und unbedenklich sind.

Klinische Studien sind weltweit anerkannt und unterliegen strengen nationalen und internationalen Richtlinien und Gesetzen.

Hintergründe der Studie

Bei Ihnen wurde eine chronische Entzündung der Bauchspeicheldrüse festgestellt. Durch diese Erkrankung ist es zu einem bindegewebigen Umbau von Bauchspeicheldrüsengewebe gekommen. Chronische Bauchspeicheldrüsenerkrankungen können zu Einschränkungen der Verdauungsfunktion (exokrine Insuffizienz) und zu Störungen im Zuckerhaushalt (endokrine Insuffizienz) führen. Mit Hilfe von bildgebenden Untersuchungsverfahren wie Ultraschall, endoskopischem Ultraschall, Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder der endoskopischen Untersuchung des Bauchspeicheldrüsenganges (ERCP) sind solche Veränderungen feststellbar. Der Umfang der mit diesen Verfahren nachgewiesenen

Veränderungen der Bauchspeicheldrüse und ihrer Gewebestruktur korreliert jedoch nicht immer mit dem Ausmaß der beobachteten Funktionseinschränkungen.

Neben diesen Funktionseinschränkungen können chronische Bauchspeicheldrüsenentzündungen auch andere Komplikationen verursachen, die bei manchen Patienten im Laufe der Erkrankung eine operative Therapie erforderlich machen.

Zur Zeit steht uns noch kein Messinstrument zur Verfügung, mit dem wir ohne aufwendige Untersuchungen und relativ einfach den Schweregrad der chronischen Bauchspeicheldrüsenentzündung beurteilen und so eine Vorhersage über die weitere Entwicklung machen können. Ein solches Messinstrument möchten wir nun entwickeln.

Ablauf der Studie

In die Studie werden Patienten aufgenommen, bei denen schon eine chronische Bauchspeicheldrüsenentzündung bekannt ist.

Bereits zur Diagnosestellung ist eine Reihe von Untersuchungen an der Bauchspeicheldrüse durchgeführt worden, die nicht nur die sichtbaren Gewebeveränderungen darstellten, sondern auch der Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Organs dienen.

Im Zuge der nun erforderlichen Kontrolluntersuchungen werden in Abhängigkeit von Ihren Beschwerden einige dieser Untersuchungen wiederholt werden müssen, um Verbesserungen oder Verschlechterungen der Erkrankung feststellen und mögliche Komplikationen rechtzeitig behandeln zu können. Diese Maßnahmen erfolgen unabhängig von Ihrer möglichen Teilnahme an der Studie.

Um das von uns entwickelte System zur Beurteilung der Schwere der chronischen Bauchspeicheldrüsenentzündung zu überprüfen, möchten wir die Ergebnisse der bereits bei Ihnen durchgeführten Untersuchungen und die zukünftig noch zu erhebenden Untersuchungsergebnisse sammeln, auswerten und mit dem Verlauf ihrer Beschwerden vergleichen.

Dazu müssen wir 2 Datenbanken anlegen, eine Patientendatenbank und eine Studiendatenbank. In der Patientendatenbank speichern wir die persönlichen Daten der Studienteilnehmer (Name, Adresse, Hausarzt).

Die Studiendatenbank dient der Sammlung der für die Studie wichtigen medizinischen Befunde. Diese werden Ihrer Patientenakte entnommen, wo sie Ihr Arzt zunächst aufgezeichnet hat. Die Übertragung der Untersuchungsergebnisse in die Datenbank erfolgt ohne Nennung Ihres Namens in pseudonymisierter Form (d.h. verschlüsselt durch eine Patientennummer). Durch die Pseudonymisierung kann niemand, der Einblick in die Studiendatenbank erhält, eine Beziehung zwischen den Untersuchungsergebnissen und Ihrer Person herstellen. Nur die Studienleiterin (Frau Prof. Dr. J. Mayerle) sowie Mitarbeiter des Studiensekretariats können Sie anhand der Eintragungen in den beiden Datenbanken identifizieren. Diese Personen unterliegen jedoch alle der Schweigepflicht. So stellen wir Ihre Anonymität bei der Auswertung der Daten sicher und entsprechen den datenschutzrechtlichen Bestimmungen.

Ziel der Studie

Die Ergebnisse der Studie sollen dazu beitragen, die Behandlung von Patienten mit chronischer Pankreatitis zukünftig zu verbessern und das Stadium sowie die Entwicklung der Krankheit besser beurteilen zu können.

Welche Risiken bestehen?

Mit Ihrer Teilnahme an der Studie sind keine zusätzlichen Risiken verbunden. Ihre Untersuchungen und die Behandlung weichen in keiner Weise von dem Vorgehen ab, welches außerhalb der Studie angewendet werden würde. Medikamente werden Ihnen im Rahmen dieser Studie nicht verabreicht.

Widerruf

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie haben das Recht, die Teilnahme jederzeit und ohne Nennung von Gründen zu beenden. Ein Studienabbruch hat keinerlei Auswirkungen auf Ihre zukünftige medizinische Versorgung.

Kontaktadresse

Falls Sie Fragen zur Studie und ihren Abläufen haben, können Sie sich jederzeit an Ihren Prüfarzt wenden:

.....
(Name des Arztes)

Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
Marchioninstr. 15

81377 München

Telefon-Nr.: 089/4400-0

Entwicklung und Validierung eines Prognosescores für Patienten mit chronischer Pankreatitis (COPPS)

Einwilligungserklärung

.....
(Name des Patienten in Druckbuchstaben)

.....
(Geburtsdatum)

Ich bin mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Studie bei mir erhobenen Krankheitsdaten und ihrer anonymisierten Auswertung einverstanden.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung und Risiken der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation gelesen und verstanden. Alle Fragen, die ich im Zusammenhang mit der Studie gestellt habe, sind zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden. Der Prüfarzt hat mir gegenüber erklärt, dass ich mich jederzeit an ihn wenden kann, wenn sich für mich später neue Fragen ergeben. Eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einverständniserklärung habe ich erhalten.

Unterschriften:

Ort/Datum:

Patient:
Unterschrift (Vorname, Name)

Ort/Datum:

Behandelnder Arzt:
(Unterschrift)

10.5 Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Garbe, Annamaria

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Prospektive Validierung des Chronic Pankreatitis Prognosis Score (COPPS) in einer internationalen, multizentrischen Kohorte

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Freiburg, 09.03.2023

Annamaria Garbe

10.6 Publikationen

1. Simon Sirtl, Georg Beyer, Annamaria Garbe, Julia Mayerle
Die Pankreatitis – und sie bewegt sich doch: ein Leitlinien-Update. (2022).
Kompendium Gastroenterologie, S. 1-8. Thieme.

Diese Studie wurde auf folgenden Kongressen präsentiert:

1. DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Viszeralmedizin 2021 in Leipzig, Deutschland.
Mündlicher Vortrag.
2. DPC - Deutscher Pankreas Club 2020 in Halle, Deutschland.
Mündlicher Vortrag.
3. EPC - European Pancreatic Club 2019 in Bergen, Norwegen.
Posterpräsentation

Folgende Preise wurden gewonnen:

1. *Rudolf Schindler-Abstraktpreis*
DGVS - Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Viszeralmedizin 2021 in Leipzig, Deutschland.
2. *Abraham-Vater-Preis für die beste klinische Pankreasforschung*
DPC - Deutscher Pankreas Club 2020 in Halle, Deutschland.
3. *Reisestipendium*
EPC - European Pancreatic Club 2019 in Bergen, Norwegen.

10.7 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Promotionsarbeit unterstützt haben.

Danken möchte ich zunächst Frau Prof. Dr. med. Julia Mayerle, Direktorin der Medizinischen Klinik II der Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München für die freundliche Überlassung des Themas. Ihre Vorlesung im Rahmen des Humanmedizinstudiums hat mein Interesse für die chronische Pankreatitis geweckt.

Ebenso danken möchte ich PD Dr. med. Georg Beyer für seine hervorragende Betreuung, das Verständnis für meine Fragen, die Hilfeleistungen, die enorme Unterstützung bei der Umsetzung und Fertigstellung der gesamten Arbeit sowie für das Zweitgutachten. Zudem möchte ich mich für das Ermöglichen der Teilnahmen an internationalen Kongressen bedanken und das Vertrauen die Ergebnisse dieser Arbeit dort präsentieren zu dürfen.

Ein Dankeschön gilt auch den 15 Studienzentren sowie den Mitarbeitern der Medizinischen Klinik II der Klinik und Poliklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität Campus Großhadern und Campus Innenstadt für die freundliche Hilfe bei der Patientenrekrutierung. Außerdem möchte ich mich bei der Forschungsgruppe *Pankreas* unter der Leitung von PD. Dr. med. Georg Beyer und Dr. Ivonne Regel für die Hilfe bei der wissenschaftlichen Ausarbeitung sowie der Vorbereitung von Vorträgen über diese Studie bedanken.

Für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Daten dieser Arbeit möchte ich mich bei Dr. Ujjwal Mahajan bedanken.

Danken möchte ich auch Dr. Anke Augspach die mich motiviert hat dieses Thema als Promotionsarbeit anzunehmen, sowie meinen Freunden und Kommilitonen, die mir über die lange Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen. Pieter Grimm möchte für die Hilfestellung bei der Fertigstellung dieser Arbeit danken. Auch bei meinen Eltern und bei meiner Schwester möchte ich mich bedanken, die immer an mich geglaubt haben und mich bei meinem Studium unterstützt haben.

Das größte `Danke schön´ geht an die Teilnehmenden Patienten, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre – für die Zeit, die sie mir für die Beantwortung aller Fragen geschenkt haben. Danke!