

Indikationen zur chirurgischen und interventionellen Behandlung der akuten Pankreatitis

Indications for Surgical and Interventional Therapy of Acute Pancreatitis

Autoren

Olga Radulova-Mauersberger¹, Orlin Belyaev² , Emrullah Birgin³, Florian Bösch⁴, Maximilian Brunner⁵, Charlotte Friederike Müller-Debus⁶, Ulrich Friedrich Wellner⁶, Robert Grützmann⁵, Tobias Keck⁶ , Jens Werner⁴, Waldemar Uhl², Helmut Witzigmann⁷

Institute

- 1 Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland
- 2 Allgemein- und Viszeralchirurgie, Katholisches Klinikum Bochum, Sankt Josef-Hospital, Deutschland
- 3 Chirurgische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim, Deutschland
- 4 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Klinikum der Universität München, Deutschland
- 5 Chirurgische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen, Deutschland
- 6 Chirurgische Klinik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Deutschland
- 7 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Städtisches Klinikum Dresden-Friedrichstadt, Deutschland

Schlüsselwörter

akute Pankreatitis, nekrotisierende Pankreatitis, biliäre Pankreatitis, Nekrosektomie, Step-up Approach, Walled-off-Nekrosen

Key words

acute pancreatitis, necrotizing pancreatitis, biliary pancreatitis, necrosectomy, step-up approach, walled-off necrosis

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1164-7099>
online publiziert | Zentralbl Chir © Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York | ISSN 0044-409X

Korrespondenzadresse

Prof. Helmut Witzigmann
Städtisches Klinikum Dresden-Friedrichstadt
Friedrichstraße 41, 01067 Dresden, Deutschland
Tel.: 03 51/4 80 15 20
helmut.witzigmann@klinikum-dresden.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Bei 15–20% der Patienten mit akuter Pankreatitis entwickelt sich eine nekrotisierende Form. Die Mortalität beträgt bis zu 20%. Entscheidende Säulen der Behandlung sind die intensivmedizinische Therapie sowie chirurgische und interventionelle Maßnahmen.

Methoden Diese Übersichtsarbeit zur Indikationsstellung von chirurgischen und interventionellen Maßnahmen bei der nekrotisierenden Pankreatitis wurde auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche verfasst. In der Analyse wurden 85 Artikel ausgewertet. Die Ergebnisse wurden im Delphi-Befragungsverfahren der Qualitätskommission der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) und Experten auf einer Sitzung des Viszeralmedizin-Kongresses in Wiesbaden 2019 vorgestellt. Bei der abschließenden Formulierung der Empfehlungen wurde ein starker Konsensus von 84% bei den Befragten erreicht.

Ergebnisse Bei Nachweis oder Verdacht auf eine Infektion der Pankreasnekrosen besteht eine Indikation zur chirurgischen und interventionellen Behandlung (Empfehlungsgrad: stark; Evidenzstärke: schwach). In Ausnahmefällen stellen auch sterile Nekrosen eine Indikation zur Intervention dar. Wenn es der klinische Zustand erlaubt, sollte die Intervention bis in die 4. Krankheitswoche geschoben werden. Als Therapiestrategie wird mit hohem Evidenz- und Empfehlungsgrad der „step-up approach“ empfohlen. Diese Strategie der Therapieeskalation beinhaltet als 1. Maßnahme eine Drainagebehandlung und bei Erfolglosigkeit die minimalinvasive chirurgische oder endoskopische Nekrosektomie. Sind die minimalinvasiven Techniken nicht effektiv, ist die offene Nekrosektomie indiziert. Nach primärer Drainagebehandlung kann bei 35–50% der Patienten die 2. Therapiestufe der Nekrosektomie vermieden werden. Indikationen zur Notfalloperation sind Organperforation, Darmischämie, interventionell nicht stillbare Blutungen und das abdominelle Kompartmentsyndrom bei erfolgloser konservativer Therapie. Spätabszesse und symptomatische Pseudozysten sind Indikationen für eine interventionelle Drainagebehandlung. Bei der biliären Pankreatitis ist die Cholezystektomie indiziert, bei der milden Form frühzeitig und bei schwerem Verlauf frühestens nach 6–8 Wochen.

Schlussfolgerung Die vorliegenden Empfehlungen enthalten Kriterien für die Indikationsstellung zur chirurgischen und interventionellen Behandlung der akuten Pankreatitis. Sie sollen als Referenzstandards für die Entscheidungsfindung in einem multidisziplinären Team dienen.

ABSTRACT

Background 15 to 20% of patients with acute pancreatitis develop necrosis of the pancreatic parenchyma or extrapancreatic tissue. The disease is associated with a mortality rate of up to 20%. The mainstays of treatment consist of intensive medical care and surgical and interventional therapy.

Methods A systematic literature search focused on indications for surgical and interventional therapy of necrotising pancreatitis. 85 articles were analysed for this review. By using the Delphi method, the results were presented to the quality committee for pancreas diseases of the German Society for General and Visceral Surgery and to expert pancreatologists in an interactive conference using plenary voting during the visceral medicine congress 2019 in Wiesbaden. For the finalised recommendations, an agreement of 84% of participants was achieved.

Results Documented or clinical suspicion of infected, necrotising pancreatitis are indications for surgical and interventional therapy (recommendation grade: strong; evidence

grade: low). Sterile necrosis is a less common indication for intervention due to late complications or persistent severe pancreatitis. Invasive interventions should be delayed when possible until four weeks after onset of pancreatitis. Optimal treatment strategy consists of a “step-up approach” (evidence grade: high; recommendation grade: strong). The first step is catheter drainage, followed, if necessary, by minimally invasive surgical or interventional necrosectomy. If minimally invasive techniques do not result in clinical improvement, open necrosectomy is necessary. 35 to 50% of patients are successfully treated with drainage alone. Indications for emergency intervention are bowel perforation, bowel ischemia and bleeding. Surgical decompression of abdominal compartment syndrome is indicated if the patient is refractory to medical treatment and percutaneous drainage. Abscesses and symptomatic pseudocysts are indications for interventional drainage. Early cholecystectomy during index admission is recommended for patients with mild biliary pancreatitis. Cholecystectomy should be delayed after severe, biliary pancreatitis.

Conclusion The recommendations for surgical and interventional therapy of necrotising pancreatitis address the basis of current indications in literature. They should serve in daily practice as a reference standard for decision making in multidisciplinary teams.

Einleitung

Die akute Pankreatitis hat in Europa eine Inzidenz von 19,7 pro 100 000 Einwohner [1]. 15–20% der Patienten mit akuter Pankreatitis entwickeln eine schwere Form mit Nekrosen des Parenchyms und des extrapankreatischen Fettgewebes [2]. Bei ca. einem Drittel dieser Patienten kommt es zu einer Infektion der Nekrosen. Die Mortalität bei Patienten mit akuter nekrotisierender Pankreatitis beträgt bis zu 20% [3–5]. Die Hauptursache ist neben einem frühen Organversagen die sekundäre Infektion der Nekrosen mit nachfolgender Sepsis und Multiorganversagen. Die Patienten mit infizierten Nekrosen benötigen i. d. R. eine invasive Behandlung.

In den letzten 2 Jahrzehnten ist die Behandlungsstrategie bei der akuten nekrotisierenden Pankreatitis bez. des Zeitpunktes der invasiven Behandlung, der Zugangswege und der Technik einem fundamentalen Paradigmenwechsel unterworfen worden. Aktuelle internationale Leitlinien und systematische Reviews empfehlen, bei infizierten Nekrosen bzw. bei Verdacht auf eine Infektion jegliche Form der invasiven Intervention – wenn möglich – bis zum „walled-off“-Stadium der Nekrosen zu verschieben [3,6–8]. Die Rationale der späten Intervention beruht darauf, dass nach Demarkierung der Nekrosen das Eingriffsrisiko, z. B. in Bezug auf Blutungen und Perforationen, geringer ist.

Ein wichtiger Teil des Paradigmenwechsels ist die Implementierung des „step-up approach“ als Goldstandard. Dieser beinhaltet die primäre Katheterdrainage, gefolgt von – falls notwendig – chirurgischem oder endoskopischem Débridement von Nekrosearealen, ggf. in Kombination [3,6,7,9]. Bei dieser Strategie zeigt

sich im Vergleich zur primären offenen Nekrosectomie eine signifikante Reduktion der Mortalität und der schweren Komplikationen [3,5]. Des Weiteren werden 35–50% der Patienten durch die alleinige Drainage effektiv behandelt [3,4]. Die Vorteile des „step-up approach“ haben auch im Langzeitverlauf Bestand [10]. Zum Timing der Intervention nach Diagnose einer Infektion der Nekrosen gibt es keine kontrollierten Studien und keinen Konsensus bei den Experten.

Das Konzept des „step-up approach“ als Therapieeskalationschema ist in der Literatur überzeugend belegt [3,4]. Die Fallzahlen in den Studien sind jedoch wegen der Seltenheit der Erkrankung relativ gering, sodass die Evidenz, insbesondere in Bezug auf den Zeitpunkt, die Zugangswege und die sich rasant entwickelnde Technik des minimalinvasiven Vorgehens immer wieder kritisch hinterfragt werden muss. So gibt es keine prospektiv randomisierten Daten zum direkten Vergleich offener chirurgischer vs. minimalinvasiver chirurgischer vs. endoskopischer Nekrosectomie. Auch wenn in der Klinik zunehmend minimalinvasive Techniken eingesetzt werden, bleibt die offene Nekrosectomie weiterhin eine wichtige Option [11–14].

Die akute, nekrotisierende Pankreatitis ist ein gutes Beispiel dafür, dass evidenzbasierte Chirurgie zu einem hohen Patientennutzen und hoher Patientensicherheit führt. Im Rahmen der Qualitätskommission „Pankreaschirurgie“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) haben die Autoren auf der Grundlage einer systematischen Literaturrecherche Empfehlungen für die Indikationen und den Zeitpunkt der chirurgischen und interventionellen Therapie bei der akuten, nekrotisierenden Pankreatitis erarbeitet.

► **Tab. 1** Fragestellungen nach dem PICO*-Modell.

	PICO-Fragen
1.	Soll vor chirurgischen/interventionellen Eingriffen bei fehlendem Nachweis von Gas im CT die Feinnadelpunktion routinemäßig, selektiv oder nie durchgeführt werden?
2.	Wann ist bei infizierten Nekrosen der richtige Zeitpunkt für die Katheterdrainage und Nekrosektomie im Rahmen des „step-up approach“?
3.	Sind der endoskopische und der minimalinvasive chirurgische „step-up approach“ bez. des Überlebens und der Lebensqualität vergleichbar?
4.	Gibt es Patienten, bei denen bei Nachweis von infizierten Nekrosen ein antibiotischer Therapieversuch vor der interventionellen/chirurgischen Behandlung erfolgen sollte?
5.	Wann soll bei der therapierefraktären nekrotisierenden Pankreatitis mit sterilen Nekrosen die konservative Therapie zugunsten einer chirurgischen/interventionellen Behandlung verlassen werden?
6.	Ist bei der milden biliären Pankreatitis die frühe Cholezystektomie der späten Cholezystektomie bez. Früh- und Spätkomplikationen überlegen?
7.	Soll das abdominale Kompartmentsyndrom (> 25 mmHg) primär chirurgisch oder durch perkutane Katheterdrainage/endoskopische Dekompression behandelt werden?
8.	Ist die Behandlung in Zentren mit einem besseren Überleben assoziiert?
* Patient – Intervention – Comparison – Outcome	

Methoden

Für die Planung der Literaturrecherche wurden klinisch relevante Fragestellungen nach dem PICO-Modell (Population – Intervention – Comparison – Outcome) formuliert (► **Tab. 1**). Diese fokussierten auf die Indikationen und den Zeitpunkt der chirurgischen und interventionellen Behandlung bei Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis. Basierend auf diesen Fragestellungen wurde in den medizinischen Datenbanken PubMed, Cochrane Library und Embase eine systematische Literaturrecherche mit folgenden Schlüsselwörtern durchgeführt: „acute pancreatitis AND compartment“, „acute pancreatitis AND infected necrosis“, „acute pancreatitis AND necrosectomy“, „acute pancreatitis AND sterile necrosis“, „acute pancreatitis AND walled off necrosis“, „acute pancreatitis AND hospital volume“ und „biliary pancreatitis AND cholecystectomy“. Es wurden 1727 Abstracts von Studien, Metaanalysen, Reviews und Leitlinien mit Angaben zu der Fragestellung identifiziert. Die weitere Artikelselektion ist in einem PRISMA-Diagramm in ► **Abb. 1** dargestellt. Nach Ausschluss von 435 Abstracts wegen Doppelpublikationen und weiteren 1114 Abstracts aus anderen Gründen (experimentelle Arbeiten, nicht definierte Population, Kasuistiken, Sprache weder Englisch noch Deutsch) wurden 178 Volltextartikel ausgewertet und davon 72 Originalarbeiten und 13 Leitlinien für die vorliegende Arbeit verwendet. Die Artikelselektion erfolgte unabhängig von 2 Autoren (ORM und HW). Die Ergebnisse wurden bei 3 Sitzungen der DGAV-Qualitätskommission und 5 Videokonferenzen der Arbeitsgruppe „Pankreaschi-

urgie“ diskutiert. Des Weiteren wurden die Empfehlungen im Delphi-Befragungsverfahren der DGAV-Qualitätskommission und Experten auf einer Sitzung beim Viszeralmedizin-Kongress 2019 in Wiesbaden am 04.10.2019 vorgestellt. Es wurde ein starker Konsens bei 84% der Befragten erreicht.

Ergebnisse

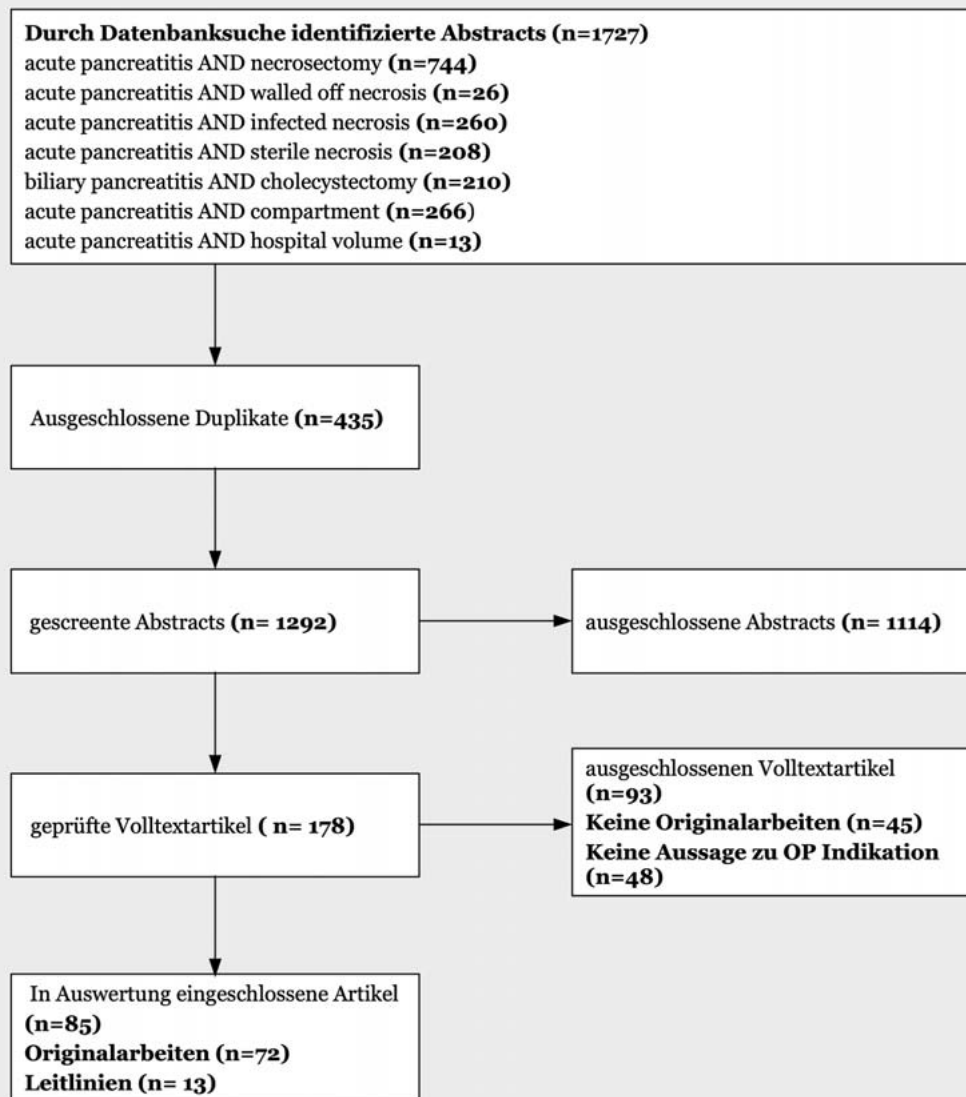
Indikationen zur chirurgischen und interventionellen Behandlung

Bei der schweren Verlaufsform der akuten Pankreatitis treten in den ersten 2 Wochen systemische und Organkomplikationen im Rahmen des SIRS (systemic inflammatory response syndrome) auf. Deshalb ist in dieser Phase die intensivmedizinische Behandlung inkl. differenzierter Volumentherapie für den weiteren Verlauf entscheidend. Gleichzeitig entwickeln sich in den ersten 4 bis 7 Tagen intra- und peripankreatische Nekrosen. Eine Kontrastmittelcomputertomografie (KM-CT) sollte idealerweise frühestens 1 Woche nach Symptombeginn durchgeführt werden, da die Detektionsrate von Nekrosen in der frühen Phase gering ist.

Infizierte Nekrosen, Sepsis und Organversagen sind die Determinanten der Mortalität. Bei ca. einem Drittel der Patienten mit schwerer nekrotisierender Pankreatitis kommt es in den ersten 2 bis 3 Wochen zu einer Infektion der Nekrosen. Das Risiko für eine Infektion korreliert mit der Dauer der Erkrankung und dem Ausmaß der Nekrosen. Die Diagnose bzw. der Ausschluss einer Infektion sind entscheidend für die weiteren Therapiemaßnahmen. Der Nachweis einer Infektion erfolgt durch den bildmorphologischen Nachweis von Luft in den pankreatischen und peripankreatischen Flüssigkeitsansammlungen oder durch eine positive Mikrobiologie im Rahmen einer Drainage. Bei der Punktion von Flüssigkeitsverhalten besteht ein Risiko für falsch negative Ergebnisse von bis zu 25% [15, 16]. Eine Punktion zur Gewinnung von Material für die mikrobiologische Untersuchung wird als alleinige Maßnahme nicht mehr durchgeführt [6] und wird immer mit der Platzierung einer Drainage verbunden. Ein hochgradiger Verdacht auf eine Nekroseninfektion besteht auch bei entsprechenden klinischen Zeichen wie persistierender Sepsis und progressiver klinischer Verschlechterung.

Der Nachweis oder der hochgradige Verdacht auf eine Infektion der Pankreasnekrosen sind nach den internationalen Leitlinien [6, 7] und der aktuellen Literatur [3, 4] Indikationen für chirurgische und interventionelle Maßnahmen (Empfehlungsgrad: hoch, Evidenzstärke: schwach). Bei sterilen Nekrosen besteht in Ausnahmefällen eine Indikation zur Intervention bei „Nonrespondern“ auf die intensivmedizinische Behandlung, d. h., fehlende Besserung des inflammatorischen Status, kontinuierliches Organversagen über 6 bis 8 Wochen oder persistierende Obstruktions-symptome durch die Nekrosen. Bei der Indikationsstellung muss aber auch die Gefahr einer sekundären Infektion bedacht werden. Bei einem Teil dieser Patienten handelt es sich um scheinbar sterile Nekrosen. Rodriguez et al. konnten zeigen, dass sich bei 42% der Patienten, die unter der Prämisse von sterilen Nekrosen operiert wurden, eine positive Mikrobiologie ergab [15].

In der multizentrischen, randomisiert kontrollierten PANTER-Studie der holländischen Pankreatitisstudiengruppe wurde die



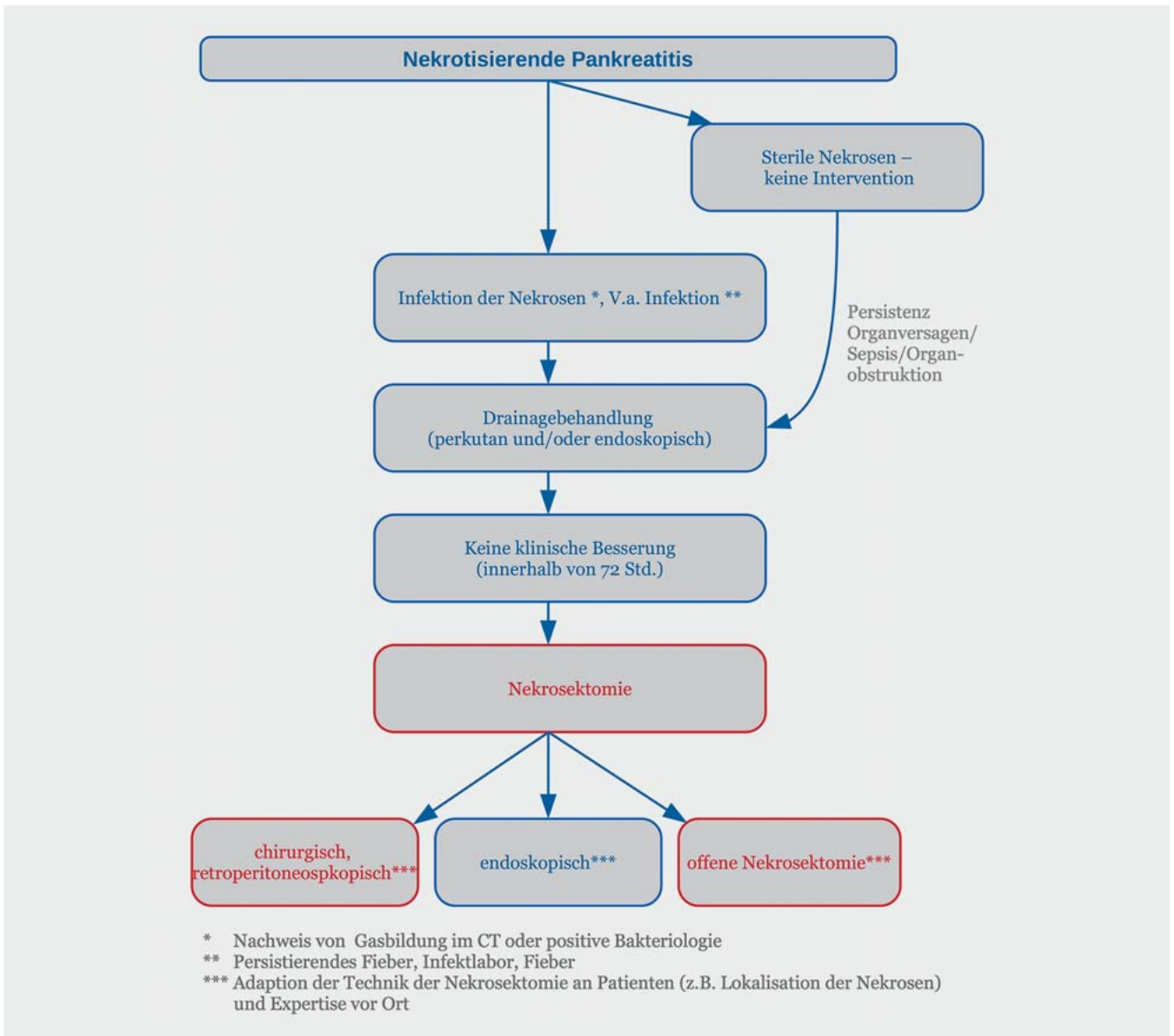
► **Abb. 1** PRISMA*-Flussdiagramm der Literaturselektion, (PRISMA: preferred reporting items for systematic reviews).

primäre, offene Nekrosektomie mit dem „step-up approach“, einem Therapieeskalationsschema verglichen [3, 17]. Der „step-up approach“ beinhaltet eine interventionelle Drainage als primäre Maßnahme und bei fehlender klinischer Stabilisierung eine minimalinvasive retroperitoneale Nekrosektomie. Die minimalinvasive Eskalationstherapie war bez. eines Composit-Endpunktes (Majorkomplikationen und Tod) überlegen. Dieselbe holländische Arbeitsgruppe verglich in einer weiteren multizentrischen randomisiert kontrollierten Studie den minimalinvasiven chirurgischen mit dem endoskopischen „step-up approach“ [4]. Majorkomplikationen und Mortalität waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Ein wichtiges Ergebnis in beiden Studien war, dass im Rahmen des „step-up approach“ bei 35–50% der Patienten nach Drainagebehandlung keine Nekrosektomie erforderlich war [3, 4].

Es gibt keine prospektiv randomisierten Daten zum direkten Vergleich offen chirurgische vs. minimalinvasiv chirurgische vs.

endoskopische Nekrosektomie. Die Literaturdaten zu dieser Fragestellung sind nicht konklusiv. In einer Sammelstudie von 1980 Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis, bei denen eine Nekrosektomie durchgeführt wurde, fand sich bei Hochrisikopatienten eine signifikant geringere Mortalität nach minimalinvasiver chirurgischer oder endoskopischer Nekrosektomie im Vergleich zum offenen chirurgischen Vorgehen [5]. Eine Analyse des American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) ergab bei 161 Patienten mit offener Nekrosektomie eine unerwartet niedrige 30-Tage-Mortalität von 6,8% [13]. Babu et al. berichteten bei 28 Patienten mit offener Nekrosektomie eine 30-Tage-Mortalität von 7% und eine Gesamtmortalität von 22% [14]. Im klinischen Alltag kann bei Patienten mit sehr ausgedehnten Nekrosen und ungünstiger Lokalisation der Nekrosen oder aus logistischen Gründen die offene Nekrosektomie die beste Option darstellen.



► **Abb. 2** Algorithmus der Therapieeskalation bei nekrotisierender Pankreatitis.

Pankreasabszesse und Pseudozysten sind späte Komplikationen der nekrotisierenden Pankreatitis. Abszesse entstehen meist nach der 5. Krankheitswoche als Restzustände von infizierten Nekrosearealen oder durch Re-Infektion nach Nekrosektomie und benötigen eine interventionelle Therapie. Postnekrotische Pseudozysten entstehen auf dem Boden einer Läsion des Pankreasganges durch die Nekrosen. Eine interventionelle Behandlung ist nur bei symptomatischen Pseudozysten notwendig. Wenn eine interne Drainage technisch nicht möglich oder ineffektiv ist, ist eine chirurgische Drainage zum Dünndarm indiziert.

Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass bei Patienten mit akuter, nekrotisierender Pankreatitis und Nachweis oder hochgradigem Verdacht auf eine Infektion der Nekrosen die Strategie des „step-up approach“ mit hohem Evidenzniveau und hohem Empfehlungsgrad empfohlen werden kann [3,4,6,16,19]. Bei Patienten mit scheinbar sterilen Nekrosen ist dasselbe Vor-

gehen bei Nonrespondern auf die Intensivtherapie oder persistierenden Obstruktionssymptomen indiziert. Im Rahmen dieser Eskalationsstrategie (► **Abb. 2**) soll zuerst das infizierte Areal mit perkutaner und/oder endoskopischer Drainage therapiert werden. Bei fehlender klinischer Stabilisierung muss eine Nekrosektomie minimalinvasiv chirurgisch oder endoskopisch, ggf. je nach Lokalisation und Ausdehnung der Nekrosen in Kombination durchgeführt werden. Führen die minimalinvasiven Techniken zu keinem Erfolg, muss eine offene Nekrosektomie erfolgen.

Sowohl die Vermeidung einer Nekrosektomie bei mindestens einem Drittel der Patienten bei Anwendung der Strategie einer Therapieeskalation als auch der zunehmende Einsatz der minimalinvasiven Nekrosektomietechniken haben zu einer relevanten Senkung der Mortalität bei diesen schwerkranken Patienten beigetragen.

Zeitpunkt der chirurgischen und interventionellen Therapie

Der Zeitpunkt für den Einsatz der Drainagebehandlung und der Nekroektomie im Verlaufe der Therapieeskalation wird kontrovers diskutiert [20]. In den Leitlinien [2, 6, 7] und der Literatur [3, 4, 21] wird empfohlen, Interventionen möglichst bis zur 4. Krankheitswoche zu schieben. Diese Empfehlung hat einen hohen Empfehlungsgrad mit schwacher Evidenzstärke und bezieht sich auf Studien zur Nekroektomie, der 2. Behandlungsstufe [6]. Es ist jedoch nicht bei allen Patienten wegen Sepsis und Organversagen ein Verschieben der Intervention bis zur 4. Woche möglich. Die Begründung für eine möglichst späte Intervention ist eine bessere Demarkierung und Einkapselung des nekrotischen Gewebes, wodurch das Risiko für Blutungen, Verletzungen von Nachbarorganen und Verlust von vitalem Pankreasgewebe geringer ist. Auch sind i. d. R. weniger Re-Eingriffe notwendig.

In einer Umfrage unter 118 internationalen Pankreatologen empfehlen 45% der Teilnehmer bei Nachweis einer Infektion der Nekrosen eine sofortige Intervention und 55% eine Verschiebung, um den Effekt der Antibiotikatherapie abzuwarten [20]. Ein weiteres Ergebnis der Umfrage war, dass für eine Mehrheit von 72% der Teilnehmer eine perkutane Drainage zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung möglich ist, d. h., ein Abwarten bis zum Stadium der Einkapselung ist nicht notwendig [20]. Eine Hilfestellung für die Entscheidung zur Nekroektomie nach Drainagebehandlung kann eine Analyse der holländischen Pankreatitisstudiengruppe bei 130 prospektiv erfassten Patienten mit infizierten Pankreasnekrosen bieten [22]. Die Autoren zeigten, dass negative Prädiktoren für den Erfolg einer alleinigen Drainagebehandlung Multiorganversagen, Zunahme und Heterogenität der Nekrosen und das männliche Geschlecht sind. Das Multiorganversagen war der relevanteste negative Prädiktor [22].

Die Vermeidung von Interventionen im frühen Krankheitsverlauf hat in den letzten 2 Jahrzehnten wesentlich zur Senkung der Mortalität beigetragen. Es gibt jedoch nur eine schwache Evidenz für den optimalen Zeitpunkt der Interventionen im Rahmen des „step-up approach“. Auf der Basis der vorhandenen Daten kann gefolgert werden, dass bei Patienten mit Sepsis/Organversagen und Nachweis oder Verdacht einer Infektion der Nekrosen eine Indikation zum sofortigen Beginn der Intervention besteht [7]. Führt die Drainagebehandlung nicht innerhalb von 72 h zu einer Stabilisierung des Patienten, sollte eine minimalinvasive Nekroektomie und bei fehlendem Erfolg das offene Verfahren durchgeführt werden [3]. Bei Patienten mit infizierten Nekrosen ohne Sepsis und Organversagen kann die Intervention bis zum Zeitpunkt der Demarkierung geschoben werden [7].

Cholezystektomie bei biliärer Pankreatitis

Bei 30–50% der Patienten mit akuter Pankreatitis liegt eine biliäre Genese vor [23]. Die meisten dieser Patienten haben nach der revidierten Atlanta-Klassifikation eine milde Form ohne Organfunktionsstörungen oder ohne lokale Komplikationen [24]. Sie ist selbstlimitierend und heilt spontan aus.

Die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnose und Behandlung von Gallensteinen [25], die gemeinsame Leitlinie der International Association of Pancreatology (IAP) und der American Pancreatic Association (APA) [6], die Leitlinie des American College of Gastro-

enterology [7] und die Japanese Guidelines [26] empfehlen bei milder biliärer Pankreatitis die Cholezystektomie früh während des Indexaufenthaltes durchzuführen (Evidenzstärke: hoch, Empfehlungsgrad: stark). Die alternative Strategie einer späten Cholezystektomie 3–6 Wochen nach dem initialen Krankenhausaufenthalt führt zu einer erhöhten Rate an Wiederaufnahmen wegen biliärer Rezidivereignisse, insbesondere Rezidivpankreatitis.

In einer aktuellen Metaanalyse wurde die Frage der frühen oder späten Cholezystektomie bei milder biliärer akuter Pankreatitis untersucht [27]. Es wurden 5 randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 629 Patienten ausgewertet. Im Ergebnis traten nach früher Cholezystektomie signifikant weniger biliäre Rezidivereignisse mit Wiederaufnahmen im Vergleich zur späten Cholezystektomie auf. Die Evidenzstärke dieser 5 Studien ist bez. der biliären Rezidivereignisse hoch. Das Risiko für intra- und postoperative Komplikationen war nach früher Cholezystektomie nicht erhöht. In 2 der 5 Studien ergab sich kein Unterschied im technischen Schweregrad zwischen der frühen und der späten Cholezystektomie. In der in die Metaanalyse eingeschlossenen PONCHO-Studie zeigte sich, dass die frühe Cholezystektomie auch kosteneffektiver ist [28, 29].

Trotz dieser eindeutigen Daten wird von vielen Chirurgen immer noch die späte Cholezystektomie favorisiert. Die klinische Umsetzung der frühen Cholezystektomie ist auch deshalb von großer Bedeutung, weil Rezidive von biliären Pankreatitiden häufig einen schwereren Verlauf als das 1. Ereignis nehmen [30].

Eine weitere aktuelle, in die Metaanalyse nicht eingeschlossene, randomisiert kontrollierte Studie verglich bei prognostizierter milder biliärer Pankreatitis die frühe Cholezystektomie mit intraoperativer Cholangiografie innerhalb von 24 h mit der Cholezystektomie nach Abklingen der Pankreatitis [31]. Bei der frühen Cholezystektomie fand sich eine signifikante Reduktion der ERCP-Häufigkeit (ERCP: endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikografie) und der Dauer des stationären Aufenthaltes. Im klinischen Alltag ist eine Cholezystektomie innerhalb von 24 h schwer umsetzbar, da in diesem kurzen Zeitraum eine fundierte Prognose der Schwere der akuten Pankreatitis nicht möglich ist.

Bei der schweren Verlaufsform der biliären Pankreatitis wird in den Leitlinien die Cholezystektomie frühestens 6–8 Wochen nach Beginn der Erkrankung empfohlen [6, 7, 25]. Es gibt zu diesem Thema keine prospektiv randomisierten Studien.

Zusammenfassend sollte die Cholezystektomie bei der milden Form einer biliären Pankreatitis frühelektiv während des Indexaufenthaltes und bei schwerem Verlauf der Erkrankung frühestens nach 6–8 Wochen durchgeführt werden.

Notfallindikationen

In jedem Stadium der Erkrankung besteht eine Indikation zur Notfalloperation bei Verdacht auf eine Organperforation, eine Darmischämie oder bei einer interventionell nicht beherrschbaren Blutung. Bei der akuten fulminanten Pankreatitis, eine i. d. R. in der Frühphase auftretende schwerste Verlaufsform, sollte eine Operation als „Ultima Ratio“ vermieden werden. Die Mortalität liegt bei diesem Verlauf trotz, ggf. auch wegen einer Operation bei nahezu 100%.

Das abdominelle Kompartmentsyndrom (ACS) kann eine weitere Indikation für eine Notfalloperation sein [8]. Der intraabdo-

minelle Hochdruck entsteht meistens während der 1. Woche nach Krankheitsbeginn. Ursachen sind aggressive Flüssigkeitstherapie, paralytischer Ileus, retroperitoneale Flüssigkeitsansammlungen und Aszites. Die „World Society of the Abdominal Compartment Syndrom“ definiert ACS als persistierenden intraabdominellen Druck über 20 mmHg, begleitet von beginnendem Organversagen [32]. Das ACS sollte primär durch nicht invasive Maßnahmen wie Flüssigkeitsrestriktion, enterale Dekompression und adäquate Analgesie und Sedierung behandelt werden. Bei Erfolglosigkeit ist der nächste Therapieschritt die perkutane Katheterdrainage von intra- und retroperitonealen Flüssigkeitsansammlungen. Es gibt keine Evidenz, dass die abdominelle Dekompression durch Laparotomie bei Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis – im Gegensatz zu den Patienten mit ACS ohne Pankreatitis – die Morbidität und Mortalität senkt [33, 34]. Trotzdem muss die Dekompressionslaparotomie als letzte Maßnahme durchgeführt werden, wenn das Multiorganversagen eskaliert. Dabei sollte das Retroperitoneum nicht eröffnet werden, wenn keine infizierten Nekrosen vorliegen, um eine sekundäre Infektion zu verhindern.

Es fehlen kontrollierte Daten zur Frage des Zeitpunktes der Laparotomie nach Versagen der nicht operativen Maßnahmen. Aus der klinischen Erfahrung heraus sollte jedoch in dieser Situation die Laparotomie als absoluter Notfall behandelt werden.

Behandlung in spezialisierten Zentren

In einer Studie aus den USA mit 416489 stationär behandelten Patienten mit akuter Pankreatitis zeigte sich eine um 26% geringere Mortalität bei Behandlung in einem High-Volume-Zentrum (Definition: Behandlung von mehr als 118 Patienten pro Jahr) [35]. Auch die Ergebnisse von administrativen Daten aus Japan mit 7007 stationär behandelten Patienten mit akuter Pankreatitis zeigten eine signifikant niedrigere Mortalität in High-Volume-Kliniken [36]. Die Analyse der bundesdeutschen Abrechnungsdaten bei Pankreaseingriffen ergab eine fast doppelt so hohe Mortalität in Kliniken mit sehr niedrigem Volumen im Vergleich zu denen mit sehr hohem Volumen (11,5 vs. 6,5%) [37]. Ursachen waren höhere Komplikations- und „failure-to-rescue“-Raten. Die Leitlinien empfehlen die Verlegung von Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis in ein spezialisiertes Zentrum [6,7]. Wegen der hochkomplexen multimodalen Therapie dieser schwerkranken Patienten sollten an die behandelnden Kliniken hohe infrastrukturelle und personelle Anforderungen in den Bereichen Intensivmedizin, Chirurgie, Endoskopie und interventionelle Radiologie gestellt werden [18,38]. Ein multidisziplinäres Team muss täglich (d.h. 7 Tage/Woche) das gesamte Spektrum der Therapieoptionen anbieten.

Diskussion

In der vorliegenden Übersichtsarbeit wurden auf der Grundlage einer systematischen Literaturrecherche Empfehlungen zur Indikationsstellung für die chirurgische und interventionelle Behandlung der akuten nekrotisierenden Pankreatitis erarbeitet. Die schwere Verlaufsform ist eine seltene und heterogene Erkrankung. Die Mortalität liegt bei 20%.

► Tab. 2 Indikationen zur chirurgischen und interventionellen Behandlung.

Eine Operation/Intervention ist indiziert bei:

- Nachweis von oder Verdacht auf infizierte Nekrosen
- Notfallsituationen:
 - Organperforation
 - Darmischämie
 - interventionell nicht stillbare Blutung
- biliärer Pankreatitis: Indikation zur Cholezystektomie
 - milde Form – früh elektiv*
 - nekrotisierende Form – frühestens nach 6–8 Wochen
- Abszess

Eine Operation/Intervention kann indiziert sein bei:

- abdominellem Kompartmentsyndrom
- sterilen Nekrosen mit Persistenz von Organversagen/Sepsis/Organobstruktion
- Pseudozysten

Eine Operation ist nicht indiziert bei:

- ödematöser Pankreatitis
- nekrotisierender Pankreatitis und sterilen Nekrosen

* während des Indexaufenthaltes

In ► Tab. 2 sind die absoluten und relativen Indikationen und die Kontraindikationen für chirurgische und interventionelle Maßnahmen zusammengefasst.

Die Infektion der Nekrosen mit den Folgen Sepsis und Organversagen ist die am stärksten lebensbedrohliche Komplikation. Bei Nachweis oder Verdacht auf eine Nekroseninfektion besteht mit hohem Empfehlungsgrad in den Leitlinien eine Indikation zu chirurgischen und interventionellen Maßnahmen [4, 6, 7]. Eine Indikation zur Intervention besteht auch bei Patienten mit sterilen Nekrosen, bei denen es trotz maximaler Intensivtherapie zu keiner Stabilisierung des klinischen Zustandes kommt. Bei diesen Patienten muss einerseits bedacht werden, dass es durch die Intervention zu einer sekundären Infektion kommen kann und andererseits, dass es sich um scheinbar sterile Nekrosen handeln kann. Die Cholezystektomie ist die kausale Therapie der biliären Pankreatitis. Die in der Literatur mit hoher Evidenz belegte Indikation zur frühen Cholezystektomie bei der milden Verlaufsform wird noch nicht ausreichend umgesetzt. Die Begründung hierfür sind Bedenken in Bezug auf einen höheren technischen Schwierigkeitsgrad und eine Zunahme der Komplikationen im Vergleich zur späten Cholezystektomie.

Die Diagnose einer Infektion der Nekrosen als entscheidender Parameter für die Indikationsstellung kann schwierig sein. In der täglichen Praxis sollten der bildmorphologische Nachweis von Gasbildung in der KM-CT und klinische Sepsisparameter als Kriterien für die Entscheidung zur Intervention herangezogen werden. Für den theoretischen Vorteil einer Feinnadelpunktion, nämlich die Verkürzung der Zeit bis zur Diagnose einer Infektion mit entsprechender Anpassung der Therapie, gibt es keine Evidenz. Auch finden sich bei der Feinnadelpunktion in bis zu 25% falsch negative Ergebnisse [15,16]. Die alleinige Punktion von Flüssigkeitsverhalten zur Gewinnung von Material für die Mikrobiologie wird nicht mehr durchgeführt, sondern sie wird immer mit der Platzierung einer Drainage verbunden [6].

Die relevante Senkung der Mortalität bei Patienten mit akuter, nekrotisierender Pankreatitis in den letzten 2 Jahrzehnten ist im Wesentlichen auf 3 Entwicklungen zurückzuführen:

1. Die Intervention sollte auf einen möglichst späten Zeitpunkt, möglichst bis zur 4. Krankheitswoche, geschoben werden. Es kann jedoch nicht bei allen Patienten so lange gewartet werden. In Bezug auf die Dringlichkeit einer Intervention bei Nachweis einer Infektion der Nekrosen gibt es keine Evidenz und keinen Expertenkonsensus. Unstrittig ist, dass bei Patienten mit Sepsis und Organversagen und nachgewiesener Infektion dringlich mit der Intervention begonnen werden muss.
2. Die Strategie der Therapieeskalation ist als Standardvorgehen bei der nekrotisierenden Pankreatitis mit Infektion der Nekrosen mit hoher Evidenz etabliert. Bei diesem „step-up approach“ werden durch die wenig invasive Drainagebehandlung allein, der 1. Stufe des Konzeptes, 35–50% der Patienten effektiv behandelt und benötigen keine Nekrosektomie.
3. Durch die technischen Fortschritte und die vermehrte Expertise wird die Nekrosektomie zunehmend mit minimalinvasiven chirurgischen und endoskopischen Techniken durchgeführt. Dadurch wird das Eingriffstrauma erheblich reduziert. Für komplexe Situationen bleibt die offene Nekrosektomie weiterhin eine wichtige Option.

Die komplexe, multimodale Therapie der nekrotisierenden Pankreatitis sollte in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden. Die Indikationsstellung zur Intervention, die Festlegung des Zeitpunktes und der optimalen Techniken zur Drainagebehandlung und Nekrosektomie sollten in einem multidisziplinären Team erfolgen.

Kernaussagen

- Infizierte Pankreasnekrosen sind eine Indikation für chirurgische/interventionelle Maßnahmen.
- Bei sterilen Nekrosen können bei „Nonrespondern“ der Intensivmedizin, wie persistierendem Organversagen, Sepsis oder Organobstruktion, chirurgische/interventionelle Maßnahmen indiziert sein.
- Therapiestandard ist ein „step-up approach“ mit primärer Drainagebehandlung und bei fehlender klinischer Stabilisierung eine minimalinvasive chirurgische oder endoskopische Nekrosektomie ggf. in Kombination. Sind die minimalinvasiven Techniken nicht effektiv, muss eine offene Nekrosektomie durchgeführt werden.
- Bei 35–50% der Patienten kann nach der Drainagebehandlung auf eine Nekrosektomie verzichtet werden.
- Interventionen jeglicher Art (perkutan, chirurgisch, endoskopisch) sollten im frühen Krankheitsverlauf (d. h. bis 4 Wochen nach Krankheitsbeginn) vermieden werden.
- Bei biliärer Pankreatitis besteht eine Indikation zur Cholezystektomie, bei milder Form frühelektiv und bei schwerer Verlaufsform frühestens nach 6–8 Wochen.
- Notfallindikationen für eine Operation sind Organperforation, Darmischämie und interventionell nicht stillbare Blutungen.
- Bei einem abdominellen Kompartmentsyndrom besteht bei einem Druck über 20 mmHg eine dringliche Indikation zur Dekompressionslaparotomie.
- Spätabszesse und Pseudozysten sind Indikationen für eine interventionelle Therapie.
- Patienten mit schwerer Pankreatitis sollten von einem interdisziplinären Team in einem spezialisierten Zentrum behandelt werden.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Fiedler F. Acute pancreatitis. *Anästh Intensivmed* 2014; 55: 577–593
- [2] Uhl W, Warshaw A, Imrie C et al. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002; 2: 565–573. doi:10.1159/000067684
- [3] van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ et al. A Step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 1491–1502. doi:10.1056/NEJMoa0908821
- [4] van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 51–58. doi:10.1016/S0140-6736(17)32404-2
- [5] van Brunschot S, Hollemans RA, Bakker OJ et al. Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients. *Gut* 2018; 67: 697–706. doi:10.1136/gutjnl-2016-313341
- [6] Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13 (4 Suppl. 2): e1–e15. doi:10.1016/j.pan.2013.07.063
- [7] Tenner S, Baillie J, DeWitt J et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400–1415; 1416. doi:10.1038/ajg.2013.218
- [8] da Costa DW, Boerma D, van Santvoort HC et al. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2014; 101: e65–e79. doi:10.1002/bjs.9346
- [9] van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL et al. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2011; 98: 18–27. doi:10.1002/bjs.7304
- [10] Hollemans RA, Bakker OJ, Boermeester MA et al. Superiority of step-up approach vs. open necrosectomy in long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 2019; 156: 1016–1102. doi:10.1053/j.gastro.2018.10.045
- [11] Werner J, Büchler MW. Pankreasnekrose: Pro chirurgische Therapie. *Chirurg* 2011; 82: 507–513. doi:10.1007/s00104-010-2060-x
- [12] Werner J, Hartwig W, Hackert T et al. Surgery in the treatment of acute pancreatitis—open pancreatic necrosectomy. *Scand J Surg* 2005; 94: 130–134. doi:10.1177/145749690509400209
- [13] Parikh PY, Pitt HA, Kilbane M et al. Pancreatic necrosectomy: North American mortality is much lower than expected. *J Am Coll Surg* 2009; 209: 712–719. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2009.08.009
- [14] Babu BI, Sheen AJ, Lee SH et al. Open pancreatic necrosectomy in the multidisciplinary management of postinflammatory necrosis. *Ann Surg* 2010; 251: 783–786. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b59303
- [15] Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: Insights into indica-

- tions and outcomes in 167 patients. *Ann Surg* 2008; 247: 294–299. doi:10.1097/SLA.0b013e31815b6976
- [16] Rau B, Pralle U, Mayer JM. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg* 1998; 85: 179–184. doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00707.x
- [17] Besselink MGH, van Santvoort HC, Nieuwenhuijs VB et al. Minimally invasive “step-up approach” versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotizing pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN38327949]. *BMC Surg* 2006. doi:10.1186/1471-2482-6-6
- [18] Lahiri RP, Karanjia ND. Acute necrotizing pancreatitis-early management in the district general hospital and tertiary hepato-pancreatico-biliary. *J Intensive Care Soc* 2019; 20: 263–267. doi:10.1177/1751143718783605
- [19] van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011; 141: 1254–1263. doi:10.1053/j.gastro.2011.06.073
- [20] van Grinsven J, van Brunschot S, Fockens P et al. Diagnostic strategy and timing of intervention in infected necrotizing pancreatitis: an international expert survey and case vignette study. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 49–56. doi:10.1016/j.hpb.2015.07.003
- [21] Besselink MGH, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJP et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 2007; 142: 1194–1201. doi:10.1001/archsurg.142.12.1194
- [22] Hollemans RA, Bollen TL, van Brunschot S et al. Predicting success of catheter drainage in infected necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 2016; 263: 787–792. doi:10.1097/SLA.0000000000001203
- [23] Cucher D, Kulvatunyou N, Green D. Gallstone pancreatitis. A review. *Surg Clin North Am* 2014; 94: 257–280. doi:10.1016/j.suc.2014.01.006
- [24] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102–111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779
- [25] Gutt C, Jenssen C, Barreiros A-P et al. Aktualisierung der S3-Leitlinie Gallensteine. *Z Gastroenterol* 2018; 56: 912–966. doi:10.1055/a-0607-5146
- [26] Yokoe M, Takada T, Mayumi T et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 405–432. doi:10.1002/jhbp.259
- [27] Moody N, Adiamah A, Yanni F et al. Meta-analysis of randomized clinical trials of early versus delayed cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis. *Br J Surg* 2019; 106: 1442–1451. doi:10.1002/bjs.11221
- [28] da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1261–1268. doi:10.1016/S0140-6736(15)00274-3
- [29] da Costa DW, Dijkman LM, Bouwense SA et al. Cost-effectiveness of same-admission versus interval cholecystectomy after mild gallstone pancreatitis in the PONCHO trial. *Br J Surg* 2016; 103: 1695–1703. doi:10.1002/bjs.10222
- [30] Bakker OJ, van Santvoort HC, Hagens JC et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis. *Br J Surg* 2011; 98: 1446–1454. doi:10.1002/bjs.7587
- [31] Mueck KM, Wei S, Pedroza C et al. Gallstone pancreatitis: admission versus normal cholecystectomy-a randomized trial (Gallstone PANC Trial). *Ann Surg* 2019; 270: 519–527. doi:10.1097/SLA.0000000000003424
- [32] Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: Updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1190–1206. doi:10.1007/s00134-013-2906-z
- [33] Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143–152. doi:10.1016/S0140-6736(08)60107-5
- [34] Daugherty EL, Liang H, Taichman D et al. Abdominal compartment syndrome is common in medical intensive care unit patients receiving large-volume resuscitation. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 249–299. doi:10.1177/0885066607305247
- [35] Ng SC, Csikesz NG, Shah SA et al. Admission volume determines outcome for patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2009; 137: 1995–2001. doi:10.1053/j.gastro.2009.08.056
- [36] Murata A, Matsuda S, Mayumi T et al. Effect of hospital volume on clinical outcome in patients with acute pancreatitis, based on a national administrative database. *Pancreas* 2011; 40: 1018–1023. doi:10.1097/MPA.0b013e31821bd233
- [37] Krautz C, Nimptsch U, Weber GF et al. Effect of hospital volume on in-hospital morbidity and mortality following pancreatic surgery in Germany. *Ann Surg* 2018; 267: 411–417. doi:10.1097/SLA.0000000000002248
- [38] Werner J, Feuerbach S, Uhl W et al. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut* 2005; 54: 426–436. doi:10.1136/gut.2003.035907