

Acute pancreatitis

F. Fiedler

Akute Pankreatitis

Zertifizierte Fortbildung

CME online

Relaunch des E-Learningportals:
BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich ab Januar 2014 mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der neuen Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden und auf das Kursangebot 2014 zugreifen. Die Eingabe einer PIN-Nr. ist auf dem neuen Portal nicht mehr notwendig.

NEU

Die CME-Kurse der A&I 2013 sowie die Fortbildungszertifikate stehen weiterhin bis zum **31.12.2014** auf der bestehenden Plattform unter www.my-bda.com zur Verfügung. Danach wird die alte Plattform eingestellt.

Schlüsselwörter

Akute Pankreatitis – Nekrose – Organversagen – Infektion – Antibiotikatherapie – Enterale Ernährung – ERCP – Interventionelles Vorgehen

Keywords

Acute Pancreatitis – Necrosis – Organ Failure – Infection – Antibiotics – Enteral Nutrition – ERCP – Interventional Approach

Zusammenfassung

Die akute Pankreatitis ist ein akuter entzündlicher Prozess der Bauchspeicheldrüse mit variabler Beteiligung lokaler und/oder entfernterer Organe. Leitsymptom ist der Oberbauchschmerz. Die Diagnose wird durch Nachweis erhöhter Pankreasenzyme (Amylase und Lipase) in Serum und Urin gestellt. Die häufigsten Auslöser sind Gallensteine und Alkohol. Die entscheidenden pathophysiologischen Ereignisse sind die intrapankreatische Aktivierung von Trypsin, die intrazelluläre Aktivierung von NFκB und die sekundäre Infektion der anfänglich sterilen Nekrosen. Ca. 20% aller Patienten mit akuter Pankreatitis entwickeln eine schwere bzw. kritische Verlaufsform und stellen wegen der damit verknüpften hohen Letalität von 20-50% eine intensivmedizinische Herausforderung dar. Es gibt keine spezifische Therapie der akuten Pankreatitis. Das Überleben der Patienten wird vor allem vom Auftreten von Komplikationen bestimmt; deshalb ist es die zentrale Aufgabe einer intensivmedizinischen Überwachung, diese Komplikationen und Organdysfunktionen frühzeitig zu erkennen. Die frühe gezielte (early goal-directed) Volumen- und Kreislauftherapie, suffiziente Schmerztherapie und frühe enterale Ernährung sind die zentralen therapeutischen Ansätze. Bei Nachweis eines Ikterus bzw. einer Cholangitis ist eine ERCP indiziert. Eine routinemäßige Antibiotikaphylaxe ist nicht sinnvoll. Beim Nachweis einer Nekroseinfektion sind eine ge-

zielte Antibiotikatherapie und ein interventionelles bzw. operatives Vorgehen notwendig.

Summary

Acute pancreatitis is an acute inflammation of the pancreas with affection of local a/o more distant variable organs as well. The leading symptom is a severe upper abdominal pain. Pancreatitis is diagnosed by increased concentration of pancreas enzymes (blood amylase and lipase) in serum and urine. Most frequently, pancreatitis is caused by gallstones and alcohol. Decisive pathophysiological events are the activation of trypsin within the pancreas, intracellular activation of NFκB and a secondary infection of a initially sterile necrosis. Around 20% of all patients with acute pancreatitis develop a severe or critical form of the disease and pose a particular challenge for intensive care due to high mortality rates of 20-50%. There is no specific treatment for acute pancreatitis. As patients' chances of survival mostly depend on the occurrence of complications, the central task of intensive care monitoring is the early recognition of complications and organ dysfunctions. The central therapeutic approach includes early goal-directed volume and cardiovascular therapy, sufficient analgesia and early tube feeding. An ERCP procedure is recommended in case of jaundice or cholangitis. Routine prophylaxis with antibiotics is not recommended. A targeted therapy with antibiotics and an interventional or operative approach is required in case of infected necrosis.

Einleitung

Im Jahr 1856 wies der Physiologe Claude Bernard die Verdauungseigenschaften von Pankreassekret nach, im Jahr 1889 beschrieb Reginald Huber Fitz 53 Patienten mit akuter Pankreatitis, und Ende des 19. Jahrhunderts stellte Hans Chiari die Selbstverdauung des Pankreas als wichtigsten pathophysiologischen Mechanismus dar [1]. Im Jahr 1901 stellte Eugene Opie die „common channel“ Hypothese auf, die darauf beruht, dass der gemeinsame Ausführungsgang aus Ductus choledochus und Ductus pancreaticus durch einen Gallenstein blockiert werden kann – die aufgestaute Galle kann so retrograd in den Pankreasgang eindringen, Pankreasenzyme aktivieren und eine Pankreatitis auslösen [2]. In den mehr als 100 Jahren seit diesen Entdeckungen sind weitere wichtige Erkenntnisse zur Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der akuten Pankreatitis gewonnen worden.

Epidemiologie und Ätiologie

Mit einer regional unterschiedlichen Inzidenz von 5-70 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr [3] ist die akute Pankreatitis ein relativ häufiges Krankheitsbild. Das mittlere Lebensalter bei Ersterkrankung liegt bei ca. 60 Jahren [1].

Die Inzidenz der Erkrankung ist in den letzten Jahren gestiegen [4]. Ursächlich mag diesem Anstieg einerseits eine Zunahme an Gallenwegserkrankungen und von Fettleibigkeit in der Bevölkerung zu Grunde liegen [2], andererseits wird aber auch diskutiert, dass durch verbesserte Labordiagnostik eine akute Pankreatitis häufiger festgestellt wird [5]. Für die letztgenannte Hypothese spricht, dass trotz steigender Inzidenz die Häufigkeit von schweren Krankheitsverläufen [2] – ebenso wie die absolute Anzahl an Sterbefällen – über die Jahre gleichgeblieben ist [6]. In der westlichen Welt sind die häufigsten **Ursachen** für eine

Tabelle 1

Ursachen der akuten Pankreatitis [nach 1,2].

Häufige Ursachen
<ul style="list-style-type: none"> • Gallensteine ca. 40% • Alkohol ca. 40%
Seltene Ursachen
<ul style="list-style-type: none"> • Abdominelle Traumen/postoperativ • Virusinfektionen (z. B. Mumps, Coxsackie, HIV), andere Infektionen (z. B. Tuberkulose) • Hypertriglyceridämien (>1.000 mg/dl; Typ V nach Fredrickson); insbesondere in Kombination mit einer Östrogen-therapie • Medikamente • ERCP (nach 1-7% aller Untersuchungen) • Hypercalcämie • Hyperparathyreoidismus • Organtransplantation • Pankreas divisum • Pankreaskarzinom • Hereditär/familiär • Penetration eines Ulkus • Ischämie • Rheumatische Erkrankung (z. B. systemischer Lupus erythematoses) • Terminale Niereninsuffizienz

ERCP = Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie.

akute Pankreatitis das Gallensteinleiden (ca. 40%) und der Alkoholkonsum (ca. 40%), daneben gibt es eine Reihe weiterer Ursachen (Tab. 1). In ca. 10% der Fälle kann keine Ursache gefunden werden – es handelt sich dann um eine sog. idiopathische Pankreatitis [1].

Nicht alle Patienten, die an einer akuten Pankreatitis erkranken, müssen einer intensivmedizinischen Behandlung zugeführt werden – das Spektrum der akuten Pankreatitis reicht von milden, spontan abklingenden Verlaufsformen ohne intensivmedizinische Relevanz bis zu schweren, von Komplikationen begleiteten und unter Umständen letal verlaufenden Krankheitsbildern.

Ca. 20% aller Patienten mit akuter Pankreatitis entwickeln eine schwere bzw. kritische Verlaufsform und stellen wegen der damit verknüpften hohen Letalität von 20-50% [2] eine intensivmedizinische Herausforderung dar.

Pathophysiologie

Seit Hans Chiari 1896 die Hypothese von der Selbstverdauung des Pankreas als Ursache der akuten Pankreatitis aufgestellt hat, steht die vorzeitige intrapankreatische Aktivierung von Trypsin im Mittelpunkt der pathophysiologischen Überlegungen. Neuere Experimente mit genetisch veränderten Mäusen bzw. Trypsin-„knockout“-Mäusen haben die wichtige Rolle der intrapankreatischen Trypsin-Aktivierung belegt [7].

Die Aktivierung von Trypsin führt zum Untergang von Azinuszellen und damit zu lokalen Nekrosen. Ein Teil der Zellnekrosen und die lokalen und systemischen entzündlichen Reaktionen der experimentellen Pankreatitis entstehen jedoch unabhängig von der Trypsin-Aktivierung. Für diesen **Trypsin-unabhängigen Schädigungsmechanismus** scheint in erster Linie die parallel zur Trypsin-Aktivierung stattfindende intrazelluläre Aktivierung von NFκB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells; ein Transkriptionsfaktor) verantwortlich zu sein [7,8]. Durch die früh stattfindende Aktivierung von NFκB initiiert und perpetuiert die Azinuszelle eine entzündliche Kaskade, an deren Ende die lokale und dann auch systemische Entzündungsreaktion im Sinne eines SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) steht (Abb. 1).

Auslöser – sowohl für die intrazelluläre Aktivierung von Trypsin als auch von NFκB – ist ein erhöhter zytosolischer Ca²⁺-Influx und eine Aktivierung von Proteinkinase C-Isoformen nach einem Insult (z.B. durch Alkohol oder Hyperstimulation). Dies führt u.a. zu mitochondrialer Dysfunktion und Autophagie. Übersteigen die pathologischen Stimuli die zelleigenen Schutzmechanismen, kommt es zur Aktivierung von Trypsin und NFκB und damit zu einer akuten Pankreatitis (Abb. 2), deren Schwere unabhängig vom auslösenden Agens ist und ausschließlich vom Ausmaß des

zellulären Schadens und der Initiierung der entzündlichen Kaskade abhängt [2,7,8]. Wichtige zelleigene Schutzmechanismen sind in diesem Zusammenhang die Synthese von Trypsin als inaktives Trypsinogen, das erst durch die Enteropeptidase des Darmepithels in aktives Trypsin gespalten wird, die Autolyse von aktivem Trypsin, die Speicherung der Enzyme in Zellkompartimenten, die Synthese von Trypsin-Inhibitoren (z.B. SPINK1; Serine Protease Inhibitor Kazal Typ 1) und die niedrige Konzentration von ionisiertem Calcium. Verstärkt durch eine bereits initial ausgeprägte Hypovolämie treten Mikrozirkulationsstörungen mit Ischämie-/Reperfusionen auf, die sowohl für die Ausbildung von lokalen Nekrosen als auch für die Ausbildung sekundärer Organkomplikationen bedeutsam sind [9].

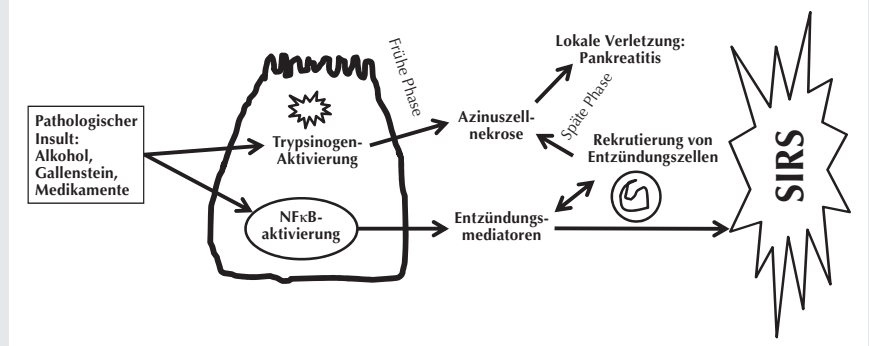
Bei 40-70% aller Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis kommt es im Verlauf der Erkrankung zur sekundären bakteriellen Kontamination der anfänglich sterilen Nekroseareale [10], in deren Folge sich wiederum ein septisches Krankheitsbild mit Organversagen ausbilden kann (Abb. 3). Die Sekundärinfektion ist die schwerwiegendste Komplikation im Verlauf einer akuten Pankreatitis [11].

Sie beeinflusst das diagnostische und therapeutische Vorgehen, den klinischen Verlauf und die Prognose der Erkrankung (Anstieg der Letalität auf mehr als 40%). Die Inzidenz der Sekundärinfektionsrate nimmt mit der Krankheitsdauer zu. Während innerhalb der ersten 14 Krankheitstage 24% aller Nekrosen infiziert sind, sind es am Ende der vierten Krankheitswoche 71% [10].

Klinisches Bild und Diagnose

Die akute Pankreatitis stellt sich als akuter entzündlicher Prozess der Bauchspeicheldrüse mit variabler Beteiligung lokaler und/oder entfernterer Organe dar. Leitsymptom

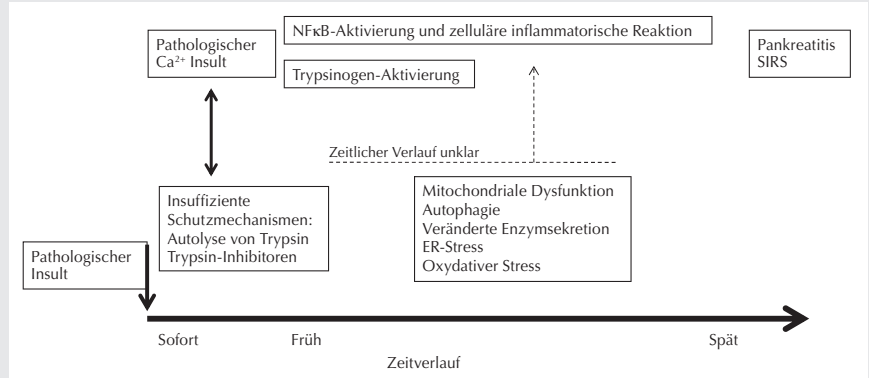
Abbildung 1



Grundzüge zellulärer Phänomene bei akuter Pankreatitis [nach 7].

NFκB = Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells; SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome.

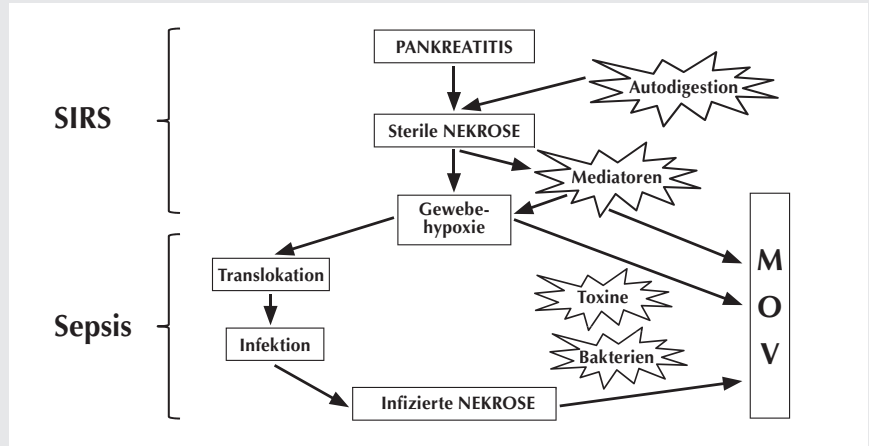
Abbildung 2



Pathophysiologische Abläufe bei akuter Pankreatitis [nach 7].

Ca²⁺ = Ionisiertes Calcium; ER = Endoplasmatisches Reticulum; NFκB = Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells; SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome.

Abbildung 3



Grundzüge der Pathophysiologie bei akuter Pankreatitis.

MOV = Multiorganversagen.

ist der Oberbauchschmerz, häufig mit gürtelförmiger Ausstrahlung in den Rücken.

Die **Diagnose** stützt sich auf das klinische Bild (Tab. 2) und den Nachweis erhöhter Pankreasenzyme (Amylase und Lipase) in Serum und Urin. Neuere Arbeiten empfehlen die alleinige Bestimmung der Serumlipase, die im Vergleich mit Amylase der spezifischere Parameter ist und zudem eine längere Halbwertszeit aufweist [12]. Als **Differenzialdiagnosen** kommen eine Reihe intra- und extraabdomineller Erkrankungen in Betracht (Tab. 3).

Tabelle 3

Differenzialdiagnosen bei Verdacht auf akute Pankreatitis.

Abdominelle Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Akute Cholezystitis • Cholezystolithiasis • Cholangitis • Perforation von Magen- oder Duodenalulzera, Gallenblase oder toxischem Megakolon • Stenosen von Dünn- oder Dickdarm • Stumpfe Bauchtraumata • Extrauterine Schwangerschaft • Organ torsion, z. B. einer Ovarialzyste • Mesenterialinfarkt / Milzinfarkt
Extraabdominelle Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Nieren- und Harnleiterkoliken • Herzinfarkt • Entstehung oder Ruptur eines Aortenaneurysmas

Klassifikation der akuten Pankreatitis

Vor über 20 Jahren wurden beim Atlanta-Symposium Definitionen für die Klassifikation der akuten Pankreatitis mit der Einteilung in eine milde und eine schwere Verlaufsform erarbeitet [13]. Neue Erkenntnisse und die Tatsache, dass die Definitionen der Atlanta-Klassifikation für klinische und wissenschaftliche Belange zu ungenau sind [14], haben zur Revision dieser Definitionen durch die internationale **Acute Pancreatitis Classification Working Group** [15] und zur Entwicklung einer neuen Klassifikation der akuten Pankreatitis durch

Tabelle 2

Symptome der akuten Pankreatitis.

Symptom	Ungefähre Häufigkeit
Oberbauchschmerzen	90-100%
Schmerzausstrahlung in den Rücken	50%
Übelkeit und Erbrechen	75-85%
Meteorismus und Darmparese	70-80%
Fieber	60-80%
Hypotonie und Schockzeichen	40-60%
Aszites	70%
Elastische Bauchdeckenspannung („Gummibauch“)	50%
Ikterus, Subikterus	20%
EKG-Veränderungen	30%
Anurie, Oligurie	20%
Palpabler Oberbauchtumor	10-20%
Ekchymosen periumbilikal (Cullen-Zeichen) und in der linken Flanke (Grey-Turner-Zeichen)	selten

die **Pancreatitis Across Nations Clinical Research und Education Alliance** [16] geführt. Ziel beider Klassifikationen ist es, den Verlauf einer akuten Pankreatitis sowohl für klinische als auch für wissenschaftliche Belange exakter zu erfassen. Banks et al. [15] haben die akute Pankreatitis anhand morphologischer Kriterien (Tab. 4 und Tab. 5) definiert und drei Schweregrade vorgeschlagen (Tab. 6), während die Arbeitsgruppe um Dellinger [16] vier Schweregrade (Tab. 7) vorschlägt, die – soweit möglich – in diesem Beitrag Anwendung finden. Für die Einteilung des Schweregrades einer akuten Pankreatitis beziehen sich beide Klassifikationen auf das Versagen von Herz und Kreislauf sowie von Lunge und Niere, da nur hierfür ein prognostischer Zusammenhang mit der akuten Pankreatitis belegt ist.

Prognose und Schweregrad

Die Evaluation der individuellen Prognose – d.h. die Abgrenzung zwischen milder, mäßig schwerer, schwerer und kritischer Verlaufsform – ist in der Frühphase der Erkrankung oft schwierig.

Sie stellt aber eine der wichtigsten Aufgaben des behandelnden Arztes dar, da Patienten mit schwerer und kritischer Pankreatitis unmittelbar einer intensivmedizinischen Überwachung und Therapie zugeführt werden müssen, während bei milder Verlaufsform der Erkrankung mit einer raschen Heilung unter konservativen Therapiemaßnahmen gerechnet werden kann [1,2]. Obwohl es keine alleinige spezifische Untersuchungsmethode bzw. keinen alleinigen spezifischen Labormarker gibt [2,17], lässt sich regelmäßig mit Hilfe des klinischen Befundes, der Auswertung verschiedener Laborparameter und durch die Anwendung von Multi-Score-Systemen bzw. der modernen Definition der akuten Pankreatitis der Schweregrad der Erkrankung mit ausreichender Sicherheit zeitnah einschätzen (Abb. 4 und Tab. 8).

Klinische Parameter

Besteht bei Klinikaufnahme bereits ein manifestes Organversagen – gekennzeichnet durch Oligurie oder Anurie, eine Hypoxie oder eine Kreislaufinsuffizienz – oder zeichnet sich ein solches ab, so liegt eine **schwere oder kritische Verlaufsform** vor [11]. Auch Ekchymosen im Bereich der Bauchwand (Cullen- oder Grey-Turner-Zeichen) deuten auf einen komplizierten Verlauf hin [18]. Eine Adi-

Tabelle 4

Morphologische Veränderungen bei akuter Pankreatitis [nach 15].

Ödematöse Pankreatitis
<p>Definition</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute Entzündung des Pankreasparenchyms und des peripankreatischen Gewebes ohne Nekrosen <p>Klinische Manifestation/CT-Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontrastmittelanreicherung im Parenchym des Pankreas • Keine peripankreatischen Nekrosen
Nekrotisierende Pankreatitis
<p>Definition</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entzündung mit Nekrosen des Pankreasparenchyms und/oder des peripankreatischen Gewebes <p>Klinische Manifestation/CT-Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Kontrastmittelanreicherung des Pankreasparenchyms und/oder Nachweis peripankreatischer Nekrosen
Akute peripankreatische Flüssigkeitsansammlung (Acute peripancreatic fluid collection)
<p>Definition</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die akute Flüssigkeitsansammlung tritt während der Frühphase der akuten Pankreatitis auf und stellt eine Frühform der akuten Pseudozyste oder des Pankreasabszesses dar <p>Klinische Manifestation/CT-Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorkommen bei ödematöser Pankreatitis • Homogene Ansammlung von Flüssigkeit • Begrenzt durch normale peripankreatische Faszienlagen • Keine definierte Wandstruktur • Angrenzend an das Pankreas – kein intrapancreatische Ausbreitung
Pankreaspseudozyste
<p>Definition</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die akute Pseudozyste ist eine Ansammlung von Sekret in einem mit einer Granulations- oder Bindegewebe kapsel umschlossenen Raum, ohne bzw. mit wenig Nekrose, der als Folge einer akuten oder chronischen Pankreatitis oder eines Pankreastraumas entstanden ist <p>Klinische Manifestation/CT-Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute Pseudozysten bilden sich frühestens 4 Wochen nach einem akuten Ereignis aus, sind meist asymptomatisch und nur gelegentlich palpabel • Umschriebene Struktur mit homogener Flüssigkeitsdichte ohne feste Komponenten • Definierte Wand
Akute Nekrose
<p>Definition</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansammlung von flüssigen und nekrotischen Arealen im Parenchym des Pankreas bzw. im peripankreatischen Gewebe <p>Klinische Manifestation/CT-Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heterogene, z.T. flüssigkeitsdichte und feste Arealen in verschiedenen Lokalisationen • Keine definitive Wand • Intra- und/oder extrapancreatische Lokalisation
Umschlossene Nekrose (walled-off necrosis)
<p>Definition</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansammlung von Pankreas- und/oder peripankreatischen Nekrosen, die von einer gut definierten entzündlichen Wand umgeben ist <p>Klinische Manifestation/CT-Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heterogene, z.T. flüssigkeitsdichte und feste Arealen in verschiedenen Lokalisationen • Gut definierte Wandstruktur • Intra- und/oder extrapancreatische Lokalisation • Umschlossene Nekrosen finden sich frühestens 4 Wochen nach dem Beginn einer akuten nekrotisierenden Pankreatitis

CT = Computertomographie.

positas, insbesondere bei einem Body-Mass-Index $>30 \text{ kg/m}^2$, stellt – ebenso wie Infiltrate und Ergüsse im Röntgen-

Thorax-Bild – einen Risikofaktor für eine schwere bzw. kritische Pankreatitis dar [3].

Laborparameter

Eine nahezu unüberschaubare Anzahl verschiedener laborchemischer Marker wurde auf ihre prognostische Wertigkeit bei akuter Pankreatitis untersucht [17] – in die klinische Routine fanden jedoch nur wenige Eingang.

Einfach zu messende Parameter, die auf einen schweren Verlauf hinweisen, sind:

- Ein Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) auf $>120 \text{ mg/l}$ sowie der Laktatdehydrogenase (LDH) auf $>270 \text{ U/l}$ [19],
- ein Hämatokrit (Hkt) $>44\%$ als Hinweis auf eine Hämokonzentration [3],
- ein Procalcitonin (PCT) $>0,5 \text{ ng/ml}$ [20] und
- ein Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN; Blood Urea Nitrogen) $>20 \text{ mg/dl}$ [21].

Bei der Erkennung sekundärer Nekroseinfektionen kann die serielle Bestimmung von Procalcitonin hilfreich sein [20].

Prognose-Scores

Eine ganze Reihe pankreatitisspezifischer Score-Systeme sind entwickelt und klinisch getestet worden. Die bekanntesten sind der sog. Ranson-Score und der sog. Imrie-Score [27]. Nachteil dieser Multi-Score-Systeme ist, dass eine Abschätzung der Prognose erst nach 48 h abgeschlossen werden kann; beide Score-Systeme haben daher nur noch historische Bedeutung. Weitere pankreatitisspezifische Score-Systeme wurden in den letzten Jahren vorgeschlagen und in Studien validiert, z.B. der Panc3-Score [25] mit den Parametern Hkt, Pleuraerguss und BMI (Tab. 9); der POP-Score (Pancreatic Outcome Prediction-Score [28]) sowie der BISAP-Score (Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis-Score [26]; Tab. 10). Diese modernen Scores können bettseitig mit wenig Aufwand bereits bei Aufnahme erhoben werden und mit hoher Sicherheit milde von schweren bzw. kritischen Verläufen diskriminieren. Keines dieser Score-Systeme hat sich jedoch im klinischen Alltag dem APACHE-II-Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) überlegen gezeigt.

Tabelle 5

Extrapankreatische Komplikationen bei akuter Pankreatitis.

Organ	Spezifische Komplikation
Stenose benachbarter Hohlgorgane	Magen, Duodenum, Colon, Verschlussikterus
Andauung angrenzender Organe	Massive intraperitoneale Blutung (z. B. Arrosion der Milzgefäße), Thrombose von Blutgefäßen (z.B. Milz- und Portalvenenthrombose mit Varizenblutung), Darminfarkt
Gastrointestinal	Ulcus duodeni/ventriculi, Erosive Gastritis
Pulmonal	Pleuraerguss, Atelektase, Mediastinalabszess, Pneumonie, ARDS
Kardiovaskulär	Hypotonie/Schock, Hypovolämie, Hypalbuminämie, plötzlicher Herztod, unspezifische ST-Streckenveränderungen (DD: Infarkt), Perikarderguss
Hämostasiologisch	Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
Renal	Oligurie/Nierenversagen, Azotämie, Nierenarterien- und/oder Nierenvenenthrombose
Metabolisch	Hyperglykämie, Hypocalciämie, Hypertriglyceridämie, Hypokaliämie
Zentralnervensystem	Encephalopathie, Psychose, Fettembolie
Auge	Plötzliche Erblindung (Purtscher Retinopathie)
Subkutis, Knochen	Fettgewebsnekrosen

DD = Differenzialdiagnose.

Tabelle 6

Schweregrade der akuten Pankreatitis nach der Klassifikation der Acute Pancreatitis Classification Working Group [15].

Milde akute Pankreatitis
<ul style="list-style-type: none"> Kein Organversagen Keine lokalen oder systemischen Komplikationen
Mäßig schwere akute Pankreatitis
<ul style="list-style-type: none"> Transientes Organversagen (<48 h Dauer) und/oder lokale oder systemische Komplikation ohne Organversagen
Schwere akute Pankreatitis
<ul style="list-style-type: none"> Persistierendes Organversagen (>48 h Dauer)

Ist der APACHE-II-Score in der klinischen Routine gut etabliert, kann die Prognose von Patienten mit akuter Pankreatitis damit zuverlässig eingeschätzt werden, ohne dass spezielle pankreasspezifische Scores eingeführt werden müssen [24].

Bildgebende Verfahren

Ein kontrastmittelverstärktes Computer-Tomogramm (CT) des Abdomens ist zur Sicherung der Diagnose nur im Ausnahmefall erforderlich – ein Routine-CT ist daher nicht notwendig. Bei der Evaluierung von Nekrosen stellt das CT dagegen den Goldstandard dar [22].

Da **Nekrosen** sich in der Regel innerhalb von 4 Tagen nach Beginn der Erkrankung ausbilden, wird empfohlen, ein kontrastmittelverstärktes CT frühestens 72 h, eher jedoch 5-7 Tage nach Beginn der Symptomatik durchzuführen [15]. Der CT-Index nach Balthazar [23] erlaubt mit hoher Sicherheit die Einschätzung des Schweregrades einer akuten Pankreatitis (Tab. 11). Werden Gaseinschlüsse in Nekrosearealen nachgewiesen, so sind diese beweisend für eine sekundäre Infektion und Anlass für die Durchführung weiterführender Diagnostik, z.B. einer Feinnadelpunktion zur Sicherung des Keimes [3], und für die Einleitung therapeutischer Maßnahmen. Hinweise, dass die zunehmende Größe der Nekroseareale [23] ebenso wie die Lokalisation der Nekrosen im Pankreaskopfbereich mit einer schlechteren Prognose einhergehen, konnten bisher nicht definitiv gesichert werden [29].

Therapie

Grundlagen

Da keine spezifische Therapie der akuten Pankreatitis bekannt ist und das Überleben dieser Patienten vor allem vom Auftreten von Komplikationen bestimmt wird, ist es die zentrale Aufgabe einer intensivmedizinischen Überwachung, diese Komplikationen und Organdysfunktionen (Tab. 4 und 5) frühzeitig zu erkennen.

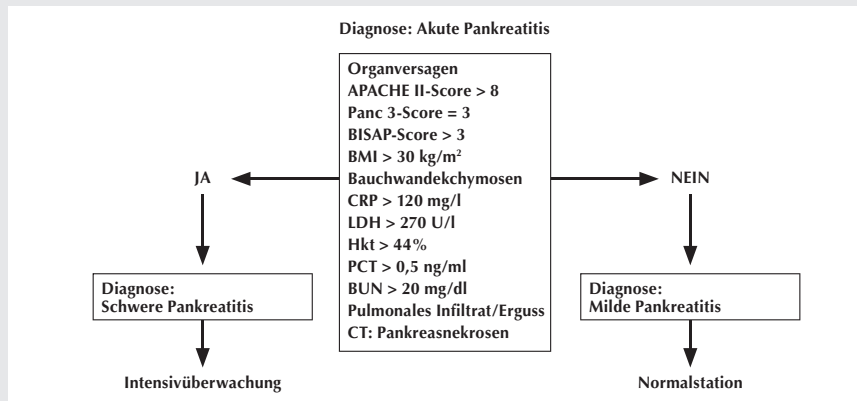
Dazu ist eine engmaschige invasive Überwachung ebenso notwendig wie die **interdisziplinäre Betreuung** unter Einbeziehung aller Fachgebiete wie

Tabelle 7

Schweregrade der akuten Pankreatitis nach der Klassifikation der Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance [16].

Schweregrad / Befund	Milde akute Pankreatitis	Mäßig schwere akute Pankreatitis	Schwere akute Pankreatitis	Kritische akute Pankreatitis
(Peri)pankreatische Nekrosen	nein	steril	infiziert	infiziert
	und	und/oder	oder	und
Organversagen	nein	transient (<48 h)	persistierend (>48 h)	persistierend (>48 h)

Abbildung 4



Prognoseabschätzung bei akuter Pankreatitis.

APACHE = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; **BISAP** = Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis; **BMI** = Body-Mass-Index; **BUN** = Blut-Harnstoff-Stickstoff; **CRP** = C-reaktives Protein; **CT** = Computertomographie; **Hkt** = Hämatokrit; **LDH** = Laktatdehydrogenase; **PCT** = Procalcitonin.

Intensivmedizin, Chirurgie, Gastroenterologie oder Radiologie. Es gibt Hinweise, dass die Behandlung in speziellen Zentren zu einem verbesserten Überleben der Patienten führt [30]. Die intensivmedizinische Therapie ist primär konservativ; nur beim Auftreten von Komplikationen werden interventionell-endoskopische oder chirurgische Verfahren notwendig (Abb. 5 und 6; Tab. 12).

Kausale Therapie

Endoskopische Therapie bei biliärer Pankreatitis

Etwa 40% aller Pankreatitiden liegt eine biliäre Genese zu Grunde. Besteht bei diesen Patienten der Verdacht auf einen **Verschlussikterus** oder auf eine **Cholangiosepsis**, so ist die Indikation für eine dringliche endoskopische Therapie mit endoskopischer retrograder Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) innerhalb von 24 h [2,3] gegeben (Abb. 7). Patienten mit biliärer Pankreatitis ohne Hinweis auf einen inkarzierten Gallenstein oder eine biliäre Komplikation (Bilirubin <2,4 mg/dl) scheinen hingegen nicht von einer Notfallendoskopie zu profitieren [32].

Sonstige kausale Therapieansätze

Aus den in Abbildung 3 dargestellten wichtigsten pathophysiologischen Ab-

läufen der akuten Pankreatitis lassen sich weitere therapeutische Angriffspunkte ableiten.

- Therapieansätze, die in die initialen pathophysiologischen Abläufe der Pankreatitis eingreifen, wurden in den letzten Jahren zum Teil in großen Multicenterstudien untersucht. Der Erfolg einer Hemmung der Pankreassekretion (z.B. durch Atropin, Calcitonin, Glucagon, Somatostatin oder Octreotid) oder einer Hemmung autodigestiver Enzyme (z.B. durch Aprotinin, Gabexate-Mesilate/Camostatate, PhospholipaseA2-Hemmer) konnte in klinischen Studien jedoch nicht belegt werden [19].
- In Fallbeschreibungen und kleineren Fallserien wurde auch der Einsatz der Hämofiltration und der Plasmapherese zur Toxin- und Mediator-elimination beschrieben. Gesicherte Erkenntnisse liegen dazu jedoch nicht vor, so dass der Einsatz von Extrakorporalverfahren zur Toxin- und Mediator-elimination derzeit nicht empfohlen werden kann.
- Der plättchenaktivierende Faktor (PAF) spielt eine zentrale Rolle sowohl in der Pathophysiologie der akuten Pankreatitis als auch in der Aktivierung der Entzündungskaskade. Die Therapie mit dem PAF-Antagonisten

Tabelle 8

Parameter, die einen komplizierten Verlauf einer akuten Pankreatitis vorhersagen.

Klinik
<ul style="list-style-type: none"> • Anzeichen für Organversagen - Diurese, paO₂, Blutdruck [3,11] • Übergewicht mit BMI > 30 kg/m² [3] • Bauchwandekchymosen [18]
Laborparameter
<ul style="list-style-type: none"> • CRP > 120 mg/l - Sensitivität 90% [2] • LDH > 270 U/l - Sensitivität 82% [19] • PCT > 1,8 mg/ml - Sensitivität 94% [20] • Hkt > 44% [3] • BUN > 20 mg/dl oder Anstieg innerhalb von 24 h [21]
Bildgebung
<ul style="list-style-type: none"> • Rö-Thorax: Infiltrat/Erguss [3] • Kontrast-CT [22]: Nekrosenachweis; CT-Score nach Balthazar [23]
Score-Systeme
<ul style="list-style-type: none"> • APACHE-II-Score > 8 [24] • Panc-3-Score = 3 Punkte [25] • BISAP-Score > 3 Punkte [26] • Ranson-Score 3 oder mehr Punkte innerhalb von 24 - 48 h [27]

APACHE = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; **BISAP** = Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis; **BMI** = Body-Mass-Index; **BUN** = Blut-Harnstoff-Stickstoff; **CRP** = C-reaktives Protein; **CT** = Computertomographie; **Hkt** = Hämatokrit; **LDH** = Laktatdehydrogenase; **paO₂** = arterieller Sauerstoffpartialdruck; **PCT** = Procalcitonin.

Lexipafant zeigte jedoch in einer doppelblinden plazebokontrollierten Multicenterstudie keine Vorteile [33].

Supportive Therapie

Grundlagen

Die wichtigsten supportiven therapeutischen Ansätze dienen dazu, schwerwiegende Komplikationen wie die sekundäre Infektion von Nekrosen zu verhindern bzw. den Nekrosezeitpunkt zu verschieben und das Organversagen zu behandeln.

Da die sekundäre Infektion der Pankreasnekrosen durch gramnegative Keime aus dem Magen-Darm-Trakt die schwerwiegendste Komplikation im Verlauf einer akuten Pankreatitis darstellt und diese bereits innerhalb der ersten Krankheits-

Tabelle 9

Panc-3-Score [25]: Sind alle drei Risikofaktoren vorhanden, ist mit einer Wahrscheinlichkeit von 99% ein schwerer Krankheitsverlauf zu erwarten.

	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Positiv prädiktiver Wert [%]	Negativ prädiktiver Wert [%]
Hkt >44%	69	99	99	78
Pleuraerguss	19	92	72	51
BMI >30 kg/m ²	1	99	50	56

BMI = Body-Mass-Index; **Hkt** = Hämatokrit.

Tabelle 10

BISAP-Score [26].

Parameter	Punkte
BUN >25 mg/dl	1
Neurologische Auffälligkeit	1
SIRS	1
Alter >60 Jahre	1
Pleuraerguss	1
BISAP-Score-Punkte	Mortalität
0	0,1%
1	0,5%
2	1,9%
3	5,3%
4	12,7%
5	22,5%

BUN = Blut-Harnstoff-Stickstoff; **SIRS** = Systemic Inflammatory Response Syndrome.

wochen auftreten kann, erscheint die Durchführung prophylaktischer Maßnahmen zur Verhinderung dieser Komplikation von besonderem Interesse [34]. Klinisch steht jedoch zunächst die **suffiziente Kreislauf- und Schmerztherapie** im Vordergrund.

Therapie der Hypovolämie und Gewebhypoxie

Mikrozirkulationsstörungen – und eng damit verknüpft die **Gewebhypoxie** – sind zentrale Mechanismen in der pathophysiologischen Kaskade der schweren Pankreatitis (Abb. 3). Beide Mechanismen sind sowohl in der Initialphase der Erkrankung bei der Ausbildung von Nekrosen als auch bei der Entwicklung von sekundären Organkomplikationen von entscheidender Bedeutung [9]. Bei der schweren akuten Pankreatitis treten diese Phänomene – bedingt durch die

Tabelle 11

CT-Schweregradindex nach Balthazar [23], mod. nach [27].

CT-Morphologie	Punkte	
(A) Normales Pankreas	0	
(B) Lokale oder diffuse Pankreasvergrößerung	1	
(C) B plus milde extrapankreatische Veränderungen (Entzündung des peripankreatischen Fettgewebes)	2	
(D) Schwere extrapankreatische Veränderungen und eine peripankreatische Flüssigkeitsansammlung	3	
(E) 2 oder mehr peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen	4	
Nekrose		
Keine Nekrose	0	
Nekrose kleiner als 33% des Pankreas	2	
Nekrose kleiner als 50% des Pankreas	4	
Nekrose größer als 50% des Pankreas	6	
CT-Schweregradindex = CT-Morphologie + Nekrosescore		
Maximum	10	
	Komplikationswahrscheinlichkeit	Sterblichkeit
0-3 Punkte	8%	3%
4-6 Punkte	35%	6%
7-10 Punkte	92%	17%

CT = Computertomographie.

initiale schwere Hypovolämie mit Volumenmangelschock – bereits in der Frühphase der Erkrankung auf.

Die frühestmögliche Stabilisierung des Volumenhaushalts hat oberste Priorität, um die für den weiteren Krankheitsverlauf wichtigen Ischämie- und Reperfusionsschäden zu reduzieren [1,2,3,31].

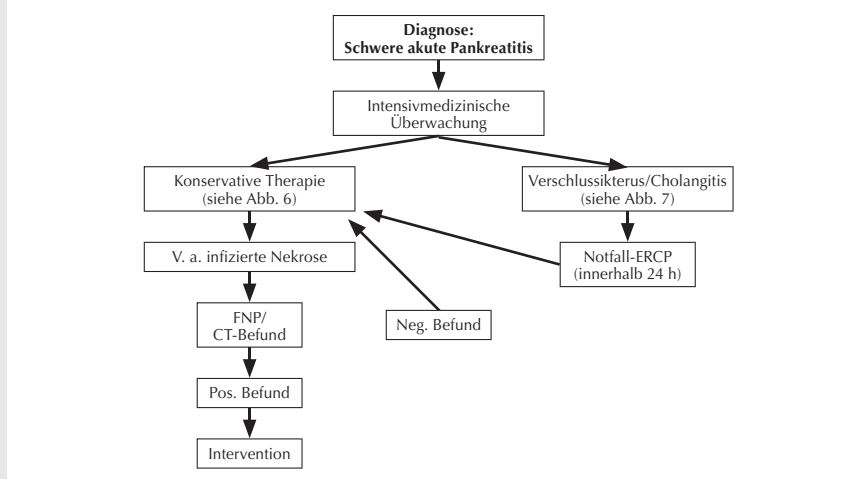
Im neueren Schrifttum wird deshalb in Analogie zu anderen Krankheitsbildern (wie der kardialen und zerebralen Ischämie) von den „golden hours“ der Therapie der akuten Pankreatitis gesprochen – Ziel ist es, eine rasche hämodynamische Stabilisierung zu er-

reichen und innerhalb eines begrenzten therapeutischen Fensters die Prognose exakt einzuschätzen [31].

Zielkriterien einer ausreichenden Volumenzufuhr, die im Einzelfall mehr als 10 l/24 h betragen kann, sind ein zentralvenöser Druck (ZVD) von mehr als 5-10 mmHg und ein mittlerer arterieller Druck von mehr als 65 mmHg.

Da diese Parameter aber lediglich die Makrohämodynamik beschreiben, ist in jedem Fall eine ausreichende Diurese von mehr als 0,5 ml pro kg Körpergewicht (KG) und Stunde anzustreben [31]. Weitere Parameter, die auf eine aus-

Abbildung 5



Prinzipien der intensivmedizinischen Überwachung und Therapie.

CT = Computertomographie; ERCP = Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie; FNP = Feinnadelpunktion (mit bakteriologischer Diagnostik).

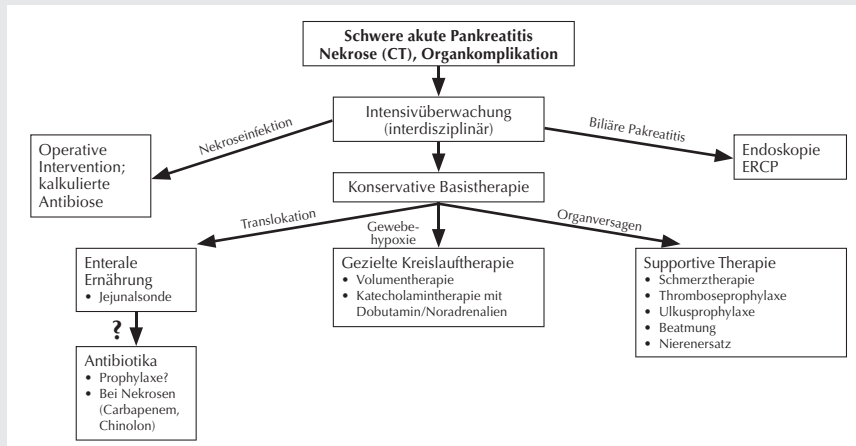
reichende Volumentherapie schließen lassen, sind ein Abfall des Hämatokrit und des BUN als Ausdruck einer verminderten Hämokonzentration sowie ein Abfall der Laktat-Konzentration im Plasma und ein Anstieg der zentralvenösen Sauerstoffsättigung als Hinweis auf eine verbesserte aerobe Stoffwechsellage.

- Zur Vermeidung einer **Volumenüberladung** – insbesondere bei kardio-

pulmonal vorerkrankten Patienten – ist eine erweiterte hämodynamische Überwachung erforderlich. Dabei ist die Messung des intrathorakalen Blutvolumens der Messung des ZVD überlegen [35].

- Der Flüssigkeitsersatz soll bevorzugt mit **plasmaadaptierten Kristalloiden** erfolgen. Im Einzelfall ist der Einsatz von Gelatine- oder Humanalbumin-Lösungen zu erwägen.

Abbildung 6



Therapie der akuten schweren und kritischen Pankreatitis.

CT = Computertomographie; ERCP = Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie.

Es gibt zahlreiche Hinweise, dass eine frühzeitige forcierte Volumentherapie im Sinne einer „early goal directed therapy“ die Prognose von Patienten mit akuter Pankreatitis deutlich verbessert [36].

Schmerztherapie

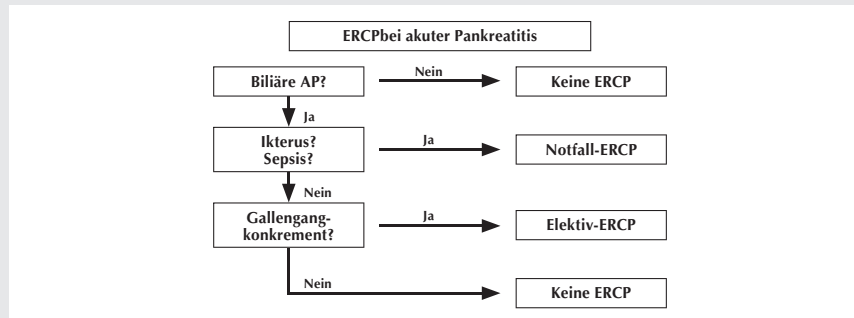
Es liegen nur wenige kontrollierte Studien zur Schmerztherapie und keine Untersuchungen zur Analgosedierung bei akuter Pankreatitis vor.

- Es können alle gängigen Schmerzmittel eingesetzt werden (Tab. 13). Zurückhaltung bei der Gabe von Opioiden ist nicht gerechtfertigt, da die experimentell gefundene Tonus-erhöhung des Sphinkter Oddi durch Morphin klinisch offenbar nicht relevant ist [19].
- Speziell bei Pankreatitis wird die intravenöse Gabe von Procain (bis zu 2 g/Tag) empfohlen; die Studienlage ist jedoch widersprüchlich. Während Layer et al. [37] in einer plazebo-kontrollierten doppelblinden Studie mit 44 Patienten einen signifikanten analgetischen Effekt von intravenösem Procain nachweisen konnten, fanden Willms et al. [38] in einer plazebokontrollierten doppelblinden Untersuchung keinen therapeutischen Effekt.
- Bei Beachtung der Kontraindikationen – z.B. durch im Verlauf einer schweren Pankreatitis auftretende Gerinnungsstörungen – ist die Anlage eines thorakalen Epiduralkatheters zur kontinuierlichen Zufuhr von Lokalanästhetika (auch in Kombination mit Opioiden) ebenfalls ein hervorragendes Analgesieverfahren.

Antibiotikaprophylaxe und -therapie

Die Antibiotikaprophylaxe geht von der Annahme aus, dass damit die sekundäre Infektion von Nekrosen verhindert und die Prognose der Patienten verbessert werden kann. Valide Studien, die diese Annahme belegen, gibt es jedoch nicht – vielmehr konnte in zahlreichen Studien [39,40] und Metaanalysen [41,42] keine Verbesserung der Prognose gezeigt werden. Andererseits wird bei Patienten

Abbildung 7



Endoskopische Therapie der akuten biliären Pankreatitis.

AP = Akute Pankreatitis; ERCP = Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie.

Tabelle 12

Versorgung von Patienten mit akuter Pankreatitis innerhalb der ersten 24 h [nach 31].

Intention/Intervention	Empfehlung
Prognoseabschätzung	Detektion von Organversagen
	Messung von Hkt, BUN, Laktat
	APACHE II-, Panc 3- oder BISAP-Score bestimmen
Forcierte Flüssigkeitstherapie	Mindestens 250-300 ml/h i.v.
	Plasmaadaptierte Kristalloide verwenden
	Erfolg überprüfen: Urinproduktion, Hkt- bzw. BUN-Abfall, Laktat-Clearance, invasive hämodynamische Überwachung
Prophylaktische Antibiose	Keine Indikation, nicht empfohlen [3]
Enterale Ernährung	Frühzeitiger Beginn mit geringen Mengen (z.B. 10 ml/h zur „Zottenpflege“) über Magen- oder postpylorische Jejunalsonde
ERCP	Frühe ERCP nur bei Cholangitis oder Cholestase (Bilirubin >2,3 mg/dl)
Organversagen	Konsequente Therapie von Organversagen (z.B. Beatmung, Nierenersatzverfahren)

ERCP = Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie.

Tabelle 13

Schmerztherapie bei akuter Pankreatitis (Auswahl mit Dosierungsbeispielen).

Nicht-Opioide und Procain	Paracetamol (4 g/24 h)
	Metamizol (5 g/24 h)
	Procain (2 g/24 h)
Opioide	Morphin (5-10 mg/6 h)
	Piritramid (7,5 mg/6 h) - auch mittels PCA-Pumpe
Thorakaler Epidural-katheter	Lokalanästhetika (Bupivacain 0,25% oder Ropivacain 0,2-0,375%) in Kombination mit Opioiden (1-4 mg Morphin oder 10 µg Sufentanil) auch als Dauerinfusion mit PCA-Pumpe
Analgesiedierung	Benzodiazepine oder Propofol in Kombination mit Opioiden oder Ketamin/Esketamin

PCA = Patient controlled analgesia; patientenkontrollierte Analgesie.

ten mit mäßig schwerer Pankreatitis und ausgeprägten Nekrosen (>50% des Pankreas) eine Antibiotikaprophylaxe nach individueller Abwägung jedoch durchaus empfohlen [27].

Insgesamt spricht eine Reihe von Argumenten gegen eine Antibiotikaprophylaxe und auch gegen eine Antibiotikatherapie:

- Antibiotika penetrieren unterschiedlich gut in nekrotisches oder gesundes Pankreasgewebe [10]. Auf der Basis von pharmakologischen und tierexperimentellen Studien scheint nur der Einsatz von Carbapenemen, Fluorchinolonen und Metronidazol gerechtfertigt [3].
- Es gibt keine Untersuchungen zur Dauer der Antibiotikaprophylaxe. Allgemein wird eine Maximaldauer von 10 bis 14 Tagen empfohlen [27], wobei der klinische Befund entscheidend ist.
- Bei der Durchführung einer Antibiotikaprophylaxe muss bedacht werden, dass es zu einer Keimselektion mit grampositivem Erregewechsel sowie zu Pilzinfektionen (vorwiegend mit Candida-Spezies) kommen kann. Candida-Infektionen sind mit einer deutlich erhöhten Mortalität verbunden [43].

Selektive Darmdekontamination (SDD)

Aus der Überlegung, dass der Darm das Keimreservoir für eine Infektion der Nekrosen darstellt, wurde das Konzept der selektiven Darmdekontamination (SDD) als Therapieprinzip bei akuter Pankreatitis abgeleitet. In einer kleineren Multicenterstudie konnte nach SDD mit einer Dreierkombination aus Colistin, Amphotericin und Norfloxacin eine signifikante Reduktion der sekundären Nekroseinfektionen gezeigt werden. Weiter war ein statistisch nicht signifikanter Trend zu einer verminderten Letalität zu beobachten. Da diese Ergebnisse durch andere Untersuchungen bisher nicht bestätigt sind, sollte diese aufwendige Behandlungsform nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden [3].

Enterale Ernährung

Ein bisher allgemein akzeptiertes Therapieprinzip der akuten Pankreatitis war die enterale Nahrungskarenz – beruhend auf der Überlegung, dass eine enterale Ernährung die Pankreassekretion stimuliert und diese wegen der potentiellen Magen- und Darmatonie ohnehin erschwert sei. Im selben Zuge wurde die totale parenterale Ernährung propagiert, welche die Pankreassekretion kaum stimuliert – wobei jedoch kein positiver Effekt der parenteralen Ernährung gezeigt werden konnte [44].

Dem Konzept der enteralen Nahrungskarenz steht die Erkenntnis vom Darm als Motor des Multiorganversagens entgegen. Ohne enterale Nahrungszufuhr hypotrophiert die Darmmukosa innerhalb weniger Tage und verliert damit ihre Barrierefunktion. Damit wird die Translokation von Bakterien und Toxinen erleichtert und die Sekundärinfektion von Nekrosen begünstigt.

Tabelle 14

Vorgehen bei enteraler Ernährung.

Ernährungsweg	Magensonde, ggf. endoskopisch platzierte Jejunalsonde oder Enterostoma
Beginn	Sofort nach Legen der Sonde (innerhalb 24 h)
Durchführung	Beginn mit 20 ml/h; täglich um 10 ml/h steigern; zusätzlich ggf. teilparenterale Ernährung ab dem 7. Behandlungstag bis zur Deckung des Kalorienbedarfs
Ernährungslösungen	Handelsübliche Formeldiäten
Kontraindikationen	Mechanischer oder paralytischer Ileus (fehlende Darmgeräusche sind keine Kontraindikation)

Eine enterale Nahrungszufuhr kann die Barrierefunktion der Darmmukosa dagegen stärken bzw. aufrechterhalten [3]. So wurde in mehreren Studien und Metaanalysen gezeigt, dass die enterale Ernährung von Patienten mit akuter Pankreatitis über eine Jejunalsonde oder ein Enterostoma einer totalen parenteralen Ernährung überlegen ist – insbesondere das Auftreten von septischen Organkomplikationen und Organversagen war reduziert [45,46].

Bei Patienten mit akuter Pankreatitis soll innerhalb von 24 h nach der Aufnahme mit der enteralen Ernährung begonnen werden [47]. Dazu werden handelsübliche Formeldiäten – anfänglich in kleinen Portionen – eingesetzt (Tab. 14). Der Zusatz sog. Probiotika hat keine Vorteile [3,48].

- Zur enteralen Ernährung ist häufig eine Magensonde ausreichend; lediglich bei gestörter Magenentleerung

muss eine Jejunalsonde appliziert werden [49].

- Einzige Kontraindikationen der enteralen Nahrungszufuhr sind der mechanische oder paralytische Ileus.
- Die häufigste Komplikation der enteralen Ernährung ist die Diarrhoe, mit der bei ca. 30% der Patienten zu rechnen ist [50].

Da nicht in allen Fällen sofort ausreichende Nahrungsmengen appliziert werden können, kann eine zusätzliche teilparenterale Nahrungszufuhr notwendig werden.

Therapie des Organversagens

Für die im Rahmen einer akuten Pankreatitis auftretenden **sekundären Organkomplikationen** wie ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome; akutes Lungenversagen), Nierenversagen, Gerinnungsstörungen oder metabolischen Komplikationen gibt es keine pankreatitisspezifischen Therapieansätze. Die Behandlung soll den für die jeweilige Organkomplikation empfohlenen Leitlinien usw. folgen.

Diagnostik und Therapie der sekundären Nekroseinfektion

Grundlagen

Der dringende Verdacht auf eine sekundäre Nekroseinfektion besteht, wenn im Verlauf der Erkrankung septische Temperaturen auftreten oder wenn sich ein Organversagen – ggf. in Kombination mit einem Anstieg von CRP, Procalcitonin oder Leukozytenzahl – neu ausbildet und keine extrapancreatische Ursache für dieses septische Bild (z.B. eine Pneumonie) gefunden werden kann [3].

In einer niederländischen Multicenterstudie [34] mit mehr als 700 Patienten fanden sich bei mehr als 23% der Patienten mit akuter Pankreatitis **Infektionen**, wobei bei 13,4% eine Nekroseinfektion, bei 14,6% eine Bakteriämie und bei 11,5% eine Pneumonie nachzuweisen war. Der Infektionszeitpunkt hing eng mit dem Ort der Infektion zusammen. Während eine sekundäre Nekroseinfektion im Median nach 26

Tagen auftrat, gelang der Nachweis einer Bakteriämie im Median nach 10 Tagen und der einer Pneumonie im Median nach 9 Tagen. Eine nachgewiesene Bakteriämie ging mit einem erhöhten Risiko für eine Nekroseinfektion einher.

Computertomographie

Der Nachweis von Lufteinschlüssen in Nekrosen des Pankreas bzw. in peripankreatischen Nekrosen ist beweisend für eine sekundäre Nekroseinfektion [16].

Feinnadelpunktion

Eine frühzeitige Diagnose der sekundären Nekroseinfektion ist durch eine gezielte **Ultraschall- oder CT-gestützte Feinnadelpunktion (FNP)** verdächtiger Pankreasareale mit anschließender bakteriologischer Aufarbeitung des Probenmaterials möglich. Prospektive Studien haben gezeigt, dass die FNP unter diesen Bedingungen eine sehr sichere Methode (Komplikationsrate <1%) ist [3].

Interventionelle und operative Therapie

Bei einer durch Gaseinschlüsse oder positiven FNP-Befund nachgewiesenen Nekroseinfektion ist ein operatives bzw. interventionelles Vorgehen indiziert [51].

In seltenen Fällen ist eine interventionelle bzw. operative Therapie auch bei sterilen Nekrosen notwendig, dies insbesondere, wenn Komplikationen wie Einengungen des Magenausgangs oder der Gallenwege vorliegen [51]. Weitere Indikationen zum operativen Vorgehen sind Gefäßarrosionen, Darmperforationen oder ein dekompensiertes abdominelles Compartment-Syndrom.

Prinzipiell werden offene chirurgische Verfahren, minimal invasive chirurgische Verfahren (inklusive laparoskopischer Verfahren und minimal invasiver retroperitonealer Zugangswege), perkutane und endoskopische Verfahren sowie sogenannte Hybrid- oder Kombinationsverfahren unterschieden.

In der Vergangenheit war die offene Nekrosektomie das bevorzugte operative Verfahren. Es hat sich jedoch gezeigt, dass insbesondere die frühe offene Ne-

krösektomie mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. Daher werden heute zur Therapie der infizierten Nekrose vermehrt endoskopische und interventionelle Drainageverfahren eingesetzt, um ein operatives Vorgehen zu vermeiden oder auf einen späteren Zeitpunkt zu verschieben. Jedwede Intervention soll möglichst erst dann erfolgen, wenn eine umschlossene Nekrose (walled-off necrosis) vorliegt (Tab. 4). Dies ist typischerweise erst 4–6 Wochen nach Krankheitsbeginn der Fall [51].

Die derzeitige Datenlage legt ein – zeitlich und bezogen auf die Invasivität – gestaffeltes Vorgehen nahe (step-up-approach). Bei Nachweis einer infizierten Nekrose soll neben einer kalkulierten Antibiotikatherapie zunächst eine endoskopische oder bildgebungsgestützte perkutane Drainage erfolgen. Ergibt sich im Anschluss daran die Indikation zu einem weiteren invasiven Vorgehen, ist eine minimalinvasive oder offene Nekrosektomie indiziert. In einer Multicenterstudie [52] und einer prospektiven Beobachtungsstudie [53] hat sich dieses Vorgehen gegenüber einer sofortigen offenen Nekrosektomie als überlegen erwiesen. Als initiales Verfahren scheint die endoskopische Nekrosektomie Vorteile gegenüber dem minimalinvasiven videoassistierten retroperitonealen Nekrosendebridement (VARD) zu haben [54].

Antibiotische Therapie

Bei nachgewiesener Nekroseinfektion ist eine antibiotische Therapie nach den Kriterien der sog. Tarragona-Strategie [55] indiziert.

Dies beinhaltet die Beachtung

1. des individuellen Risikos des Patienten (look at your patient), das z.B. durch eine vorbestehende Antibiotikaphylaxe mit möglichem Keimwechsel in den grampositiven Bereich bzw. durch ein erhöhtes Risiko für Candida-Infektionen gekennzeichnet ist,
2. der lokalen Epidemiologie (look at your hospital),

3. der initialen, breiten Antibiotikatherapie (hit hard and early),
4. des erwarteten Keimspektrums und der Lokalisation (get to the point) und
5. der Reevaluation und Deeskalation (focus, focus, focus).

Es ist insbesondere zu beachten, dass Antibiotika unterschiedlich gut in nekrotisches oder gesundes Pankreasgewebe penetrieren [3]. Auf der Basis pharmakologischer und tierexperimenteller Studien scheint nur der Einsatz von Carbapenemen, Fluorchinolonen, Metronidazol [3], Linezolid [56], Cephtazidim [57], Cefepim [58] und Flucanazol [59] geeignet.

Abdominelles Compartment-Syndrom

Ein erhöhter intraabdomineller Druck bzw. ein abdominelles Compartment-Syndrom ist bei Patienten mit akuter Pankreatitis häufig nachweisbar. Erhöhte intraabdominelle Drücke können sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase der Erkrankung auftreten. In

kleineren Fallserien konnte ein erhöhter intraabdomineller Druck bei bis zu 60% der Patienten und ein abdominelles Compartment-Syndrom bei bis zu 50% nachgewiesen werden [60,61]. Dabei scheint ein direkter Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung zu bestehen. Bei allen Patienten mit schwerer oder kritischer Pankreatitis soll deshalb der intraabdominelle Druck mittels Blasendruckmessung überwacht werden. Blasendruckwerte über 15 mmHg gelten als sicher pathologisch. Bei Werten über 20 mmHg und dem Vorliegen von Organkomplikationen – wie einem akuten Nierenversagen und respiratorischen oder kardialen Problemen – ist von einem abdominellen Compartment-Syndrom auszugehen [62]. Die Therapie des abdominellen Compartment-Syndroms unterscheidet sich prinzipiell nicht von dem anderer Genese (z.B. Trauma), wenngleich es Hinweise gibt, dass eine frühzeitige operative Dekompression von Vorteil sein könnte [63,64].

Prognose und Verlauf

Klinisch wird die **Prognose** der Patienten mit akuter Pankreatitis zum ersten durch die bakterielle Besiedelung der primär sterilen Pankreasnekrosen bestimmt. Während Patienten mit milder Pankreatitis eine Letalität <2% haben, weisen Patienten mit mäßig schwerer Pankreatitis eine Letalität >10% auf; nach dem Einwandern von vor allem gramnegativen Keimen aus dem Magen-Darm-Trakt in die Pankreasnekrosen steigt sie auf >30% [2]. Zum zweiten haben Organdysfunktionen wie Kreislauf-, Lungen- oder Niereninsuffizienz entscheidende prognostische Bedeutung [11]. Liegt sowohl eine infizierte Nekrose als auch ein persistierendes Organversagen – also eine kritische Pankreatitis – vor, steigt die Letalität auf >40% an [11]. Die Letalitätskurve zeigt einen zweigipfligen Verlauf mit einem ersten Maximum innerhalb der ersten Krankheitstage und einem zweiten Gipfel nach der zweiten Behandlungswoche,

wobei die Todesursache regelmäßig ein therapierefraktäres septisch-toxisches Schockgeschehen mit progredientem Multiorganversagen ist [1].

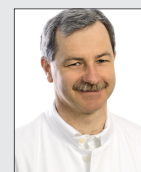
Während es bei der milden Pankreatitis meist zu einer restitutio ad integrum kommt, finden sich bei Patienten mit schwerer oder kritischer Pankreatitis, die oft monatelang stationär behandelt werden müssen, häufig persistierende morphologische und funktionelle Defekte [19]. Da das Pankreas jedoch eine sehr hohe sekretorische Reservekapazität besitzt, sind sie meist ohne klinische Relevanz. Die schwerwiegendste Spätfolge ist der pankreatoprive Diabetes mellitus, der vorwiegend bei Patienten auftritt, die sich einer Operation unterziehen mussten [65]. In etwa 10% der Fälle mit alkoholisch bedingter akuter Pankreatitis tritt ein Übergang in eine chronische Pankreatitis auf [66].

Literatur

1. Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, Malleo G, Bassi C: Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: The state of the art. *World J Gastroenterol* 2009;24:2945-2959
2. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM: Acute pancreatitis. *Lancet* 2008;371:143-152
3. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS: American College of Gastroenterology Guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1400-1415
4. Fagenholz PJ, Fernandez-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA Jr: National study of United States emergency department visits for acute pancreatitis, 1993-2003. *BMC Emerg Med* 2007;Jan 22;7:1
5. Yadaf D, Ng B, Saul M, Kennard ED: Relationship of serum pancreatic enzyme testing trends with the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas* 2011; 40:383-389
6. Brown A, Young B, Morton J, Behrns K, Shaheen N: Are health related outcomes in acute pancreatitis improving? An analysis of national trends in the U.S. from 1997 to 2003. *JOP* 2008;9:408-414
7. Sah RP, Garg P, Saluja AK: Pathogenetic mechanisms of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:507-515
8. Sah RP, Saluja A: Molecular mechanisms of pancreatic injury. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:444-451
9. Menger MD, Vollmar B: Microcirculation: Initiating or aggravating factor. In: Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner (Eds): *Acute Pancreatitis*. Berlin: Blackwell Science; 1999:63-70
10. Beger HG, Rau B, Isenmann R: Bacterial infection of pancreatic necrosis. In: Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner (Eds): *Acute Pancreatitis*. Berlin: Blackwell Science; 1999:263-276
11. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA: Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:813-820
12. Gomez D, Addison A, De Rosa A, Brooks A, Cameron IC: Retrospective study of patients with acute pancreatitis: Is serum amylase still required? *BMJ Open* 2012;2. pii: e001471. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001471
13. Bradley III EL: A clinical based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta Ga, September 11-13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128:586-590
14. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, van Leeuwen MS, Horvath KD, Freeny PC, et al: The Atlanta classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg* 2008;95:6-21
15. Banks P, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al: Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *GUT* 2013;62:102-111
16. Dellinger EP, Forsmark CE, Lacer P, Lévy P, Maravi-Poma E, Petrov MS, et al: Determinant-based classification of acute pancreatitis severity. An international multidisciplinary consultation. *Ann Surg* 2012;256:875-880
17. Sigounas DE, Tatsioni A, Christodoulou DK, Tsianos EV, Ioannidis JP: New prognostic markers for outcome of acute pancreatitis. Overview of reporting in 184 Studies. *Pancreas* 2011;40:522-532
18. Dickson AP, Imrie CW: The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1984;159:343-347
19. Löser C, Fölsch UR: Akute nekrotisierende Pankreatitis. *Internist* 1999;40:1257-1265
20. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW: The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected necrosis: Systematic review. *Surgery* 2009;146:72-81
21. Wu B, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, et al: Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis. *Arch Intern Med* 2011;171:669-676
22. Bharwani N, Patel S, Prabhudesai S, Fotheringham T, Power N: Acute pancreatitis: The role of imaging in diagnosis and management. *Clinical Radiology* 2011;66:164-175
23. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH: Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331-336
24. Wilson C, Heath DI, Imrie CW: Prediction of outcome in acute pancreatitis: A comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990; 77:1260-1264
25. Brown A, James-Stevenson T, Dyson T, Grunckenmeier D: The panc 3 score. A rapid and accurate test for predicting severity on presentation in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:855-858
26. Wu, BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA: The early prediction of mortality in acute pancreatitis: A large population-based study. *GUT* 2008;57:1698-1703
27. UK Working Party on Acute Pancreatitis: UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *GUT* 2005;54:1-9
28. Harrison AD, D'Amico G, Singer M: The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: A new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2007;35:1703-1708
29. Lankisch PG, Pflüthofer D, Lehnich D: No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas* 2000;20:319-322
30. Shen HN, Lu CL, Li CY: The effect of hospital volume on patient outcomes in severe acute pancreatitis. *BMC Gastroenterology* 2012;12:112. doi: 10.1186/1471-230X-12-112
31. Fisher JM und Gardner TB: The "golden hours" of management in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1146-1150
32. Van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, Boermeester MA, Fischer K, Bollen TL, et al: Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 2009;250:68-75
33. Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, McMahon MJ, Neoptolemos JP, McKay C, et al: Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *GUT* 2001;48:62-69
34. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, et al: Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009;96:276-273

35. Huber W, Umgelter A, Reindl W, Franzen M, Schmidt C, von Delius S, et al: Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: A comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index. *Crit Care Med* 2008;36:2348-2354
36. Wall J, Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li JJ, Tenner S: Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas* 2011; 40:547-550
37. Layer P, Bronisch HJ, Henniges UM, Koop I, Kahl M, Dignass A, et al: Effects of systematic administration of a local anesthetic on pain in acute pancreatitis. *Pancreas* 2011;40:673-679
38. Wilms B, Meffert KS, Schultes B: Procaininfusion zur Schmerzbehandlung bei akuter Pankreatitis. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135:2290-2295
39. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, et al: Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2007;245: 674-683
40. Isenmann R, Rünzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, et al: Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;126:997-1004
41. Villatoro E, Mulla M, Larwin M: Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 5 Art. No.: CD002941. DOI: 10.1002/14651858.CD002941.pub3
42. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R: Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46:261-270
43. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS: Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: A review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1188-1192
44. Sax HC, Warner BW, Talamini MA, Hamilton FN, Bell RH Jr, Fischer JE, et al: Early total parenteral nutrition in acute pancreatitis: Lack of beneficial effects. *Am J Surg* 1987;153:117-123
45. Al-Omran M, AlBalawi ZH, Tashkandi ME, Al-Ansary LA: Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1, Art. No.: CD002837. DOI: 10.1001002/1451858.CD002837.pub2
46. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MGH, van der Heijden GJ, Windsor JA, Gooszen HG: Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious Complications in patients with severe acute pancreatitis. *Arch Surg* 2008; 143:1111-1117
47. Petrov MS, Loveday BPT, Pylypchuk RD, McLroy K, Phillips AR, Windsor JA: Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009;96:1243-1252
48. Besselink MGH, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM et al: Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651-659
49. Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V, Bhardwaj P, Mani K, et al: Evaluation of early feeding through a nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: A noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas* 2012;41:153-159
50. Petrov MS, Whelan K: Comparison of complications attributable to enteral and parenteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutrition* 2010; 103:1287-1295
51. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, et al: Interventions for necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2012;41:1176-1194
52. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al: A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010;362: 1491-1502
53. Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, et al: A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011;141:1254-1263
54. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, Geskus RB, Besselink MG, Bollen TL, et al: Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis. *JAMA* 2012; 307:1053-1061
55. Sandiumenge A, Diaz E, Bodí M, Rello J: Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy". *Intensive Care Med* 2003; 29:876-883
56. Rao GG, Steger A, Tobin CM: Linezolid levels in pancreatic secretions. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:931-932
57. Drewelow B, Koch K, Otto C, Franke A, Riethling AK: Penetration of ceftazidime into human pancreas. *Infection* 1993; 21:229-234
58. Sağlamkaya U, Mas MR, Yaşar M, Simşek I, Mas NN, Kocabalkan F: Penetration of meropenem and cefepim into pancreatic tissue during the course of experimental acute pancreatitis. *Pancreas* 2002;24:264-268
59. Shrikhande S, Friess H, Issenegger C, Martignoni ME, Yong H, Gloor B, et al: Fluconazole penetration into the pancreas. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2569-2571
60. Al-Bahrani AZ, Abib GH, Holt A, McCloy RF, Benson J, Eddleston J, et al: Clinical relevance of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2008;36:39-43
61. Dambrauskas Z, Parseliunas A, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G: Early recognition of abdominal compartment syndrome in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2009;14:717-721
62. Carr JA: Abdominal compartment syndrome: A decade of progress. *J Am Coll Surg* 2013;216:135-146
63. Anand RJ, Ivatury RR: Surgical management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Am Surg* 2011;77:S42-45
64. De Keulenaer BL, De Waele JJ, Malbrain MLNG: Nonoperative management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: Evolving concepts. *Am Surg* 2011;77:S34-S41
65. Doepel M, Eriksson J, Halme L, Kumpulainen T, Höckerstedt K: Good long-term results in patients surviving acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993;80: 1583-1586
66. Lankisch PG, Büchler MW: Akute Pankreatitis: Update – Diagnostik und Therapie 2000. *Dt Arztebl* 2000;97: A-2106-2112.

Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med.
Fritz Fiedler**

Klinik für Anästhesie, operative
Intensivmedizin und Schmerztherapie
St. Elisabeth-Krankenhaus
Köln-Hohenlind
Werthmannstraße 1
50935 Köln, Deutschland

Tel.: 0221 4677-1701

E-Mail: fritz.fiedler@hohenlind.de