

Gastroenterologie 2015 · 10:511–513  
 DOI 10.1007/s11377-015-0024-x  
 Online publiziert: 14. Oktober 2015  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

#### Redaktion

A. Arlt, Kiel  
 M. Fried, Zürich  
 R. Jakobs, Ludwigshafen  
 F. Schmitz, Hildesheim



CrossMark

### Originalpublikation

Vege SS, Tegpal A, Bi Y et al (2015)  
 Pentoxifylline treatment in severe acute  
 pancreatitis: a pilot, double-blind, placebo-  
 controlled, randomized trial.  
 Gastroenterology 149:318–320

**Hintergrund.** Die schwere Pankreatitis weist weiterhin eine sehr hohe Morbidität und Mortalität auf. Auch wenn v. a. durch die Dutch Pancreatitis Study Group über die letzten Jahre zahlreiche Verbesserungen in der Diagnostik und Versorgung der Patienten mit diesem Krankheitsbild erzielt werden konnten [1–4, 11], fehlen spezifische medikamentöse Ansätze, um den Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen.

**Studienziel.** Die hier vorgestellte Studie hatte zum Ziel, die Effektivität von Pentoxifyllin in der Behandlung der schweren akuten Pankreatitis zu untersuchen. Der nichtselektive Phosphodiesteraseinhibitor Pentoxifyllin hat in präklinischen Modellen der akuten Pankreatitis eine Abschwächung des Verlaufs und eine positive Beeinflussung anderer Parameter zeigen können [5, 7, 8, 10]. Pentoxifyllin scheint hierbei über eine Hemmung Tumornekrosefaktor(TNF)- $\alpha$ -vermittelter Signalwege auf bisher nur unzulänglich verstandener Weise seine Wirkung zu vermitteln. Kritisch anzumerken ist allerdings, dass die Datenlage für den Menschen bisher weniger überzeugend war [9].

#### A. Arlt

Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland

## Pentoxifyllin in der akuten Pankreatitis

**Methoden.** In dieser monozentrischen Studie wurden in den Jahren 2009–2012 Patienten innerhalb der ersten 24 h nach Aufnahme hinsichtlich der Teilnahme-fähigkeit (zu erwartende schwere Pankreatitis) an der Studie analysiert. Von den 717 Patienten mit einer akuten Pankreatitis in diesem Zeitraum zeigten 226 zumindest eines der Kriterien für einen zu erwartenden schweren Verlauf. Interessanterweise lehnten allerdings 102 der 132 Patienten, denen eine Teilnahme an der Studie angeboten wurde, den Einschluss in die Studie ab. Es wurden daher insgesamt nur 28 Patienten in die 2 Arme (Pentoxifyllin vs. Placebo) der doppelblinden Studie randomisiert, und es resultierten damit jeweils 14 Patienten pro Gruppe. Die eine Gruppe erhielt 400 mg Pentoxifyllin 3-mal täglich per os für mindestens 72 Stunden. Die andere Gruppe erhielt ein Placebo.

**Ergebnisse.** Zum Zeitpunkt des Einschlusses zeigten die Gruppen keine Unterschiede hinsichtlich der Kriterien für ein „systemic inflammatory response syndrome (SIRS)“, Organversagen, Pankreasnekrosen sowie der Level von TNF- $\alpha$ , Interleukin-6 oder C-reaktivem Protein (CRP).

Im Verlauf hatte die Pentoxifyllin-gruppe deutlich weniger Intensivstationaufenthalte (0 vs. 4) und einen kürzere Verweildauer im Krankenhaus (3 vs. 5 Tage,  $p = 0,06$ ). Keiner der Patienten in der Verumgruppe entwickelte Pankreasnekrosen oder Organversagen. Im Gegensatz hierzu wiesen 2 Patienten der Kontrollgruppe im Verlauf Nekrosen auf und 3 der Patienten der

Kontrollgruppe hatten ein Organversagen. Interessanterweise zeigten die Verläufe der inflammatorischen Mediatoren bzw. Marker TNF- $\alpha$ , Interleukin-6, -8 und CRP zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede.

**Schlussfolgerung.** Die Schlussfolgerung der Autoren dieser doppelblinden randomisierten 2-armigen Pilotstudie war, dass Pentoxifyllin eine sichere Behandlungsoption für die akute Pankreatitis ist und dass die vielversprechenden initialen Ergebnisse hinsichtlich der Abschwächung des Verlaufs in größeren Studiengruppen verifiziert werden müssen.

### Kommentar

Wie bereits in der Einleitung geschildert, fehlen spezifische medikamentöse Therapieansätze für die akute Pankreatitis. Hierbei muss allerdings betont werden, dass eine akute Pankreatitis in der Mehrzahl der Fälle moderat verläuft und diese Patienten wahrscheinlich bis auf eine symptomatische Therapie und ggf. eine Behebung der die Pankreatitis auslösenden Ursache (im Fall einer biliären Pankreatitis) keiner spezifischen Therapie bedürfen. Das Problem jeder Studie ist daher zum einen die Rekrutierung einer ausreichend großen Anzahl an Patienten, generell aber v. a. auch eine suffiziente Definition bzw. Detektion der Patienten, die eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen schweren Verlauf der Pankreatitis haben. Dies ist auch deshalb entscheidend, da man davon ausgeht, dass nur eine sehr frühe Intervention den Verlauf der akuten Pankreatitis beeinflussen kann. Von

den insgesamt 28 Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, zeigten lediglich 3 Patienten ein Organversagen. Diese 3 Patienten waren Teil der Kontrollgruppe. Hiermit hatten aber auch hier nach Definition der neuen Atlanta-Klassifikation [4] lediglich 21 % der Patienten eine schwere Pankreatitis. Auch wenn die Pentoxifyllingruppe weder Nekrosen noch Organversagen im Gegensatz zu der Placebogruppe aufwies, bleibt damit die Frage offen, ob die genutzten Kriterien zur Vorhersage eines schweren Verlaufs suffizient für eine Allokation in einer solchen Studie sind. Besonders die Wertigkeit eines Alters über 60 Jahre oder eines Body-Mass-Index über 30 erscheinen nach den Erfahrungen des Autors als nicht geeignet, um einen schweren Verlauf vorherzusagen. Interessanterweise zeigte eine Studie, die Pentoxifyllin zur Prophylaxe einer Pankreatitis nach endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) in einem deutlich größeren Kollektiv einsetzte, keine Effekte [9] auf den Verlauf einer Pankreatitis. Hier kann aber mit Medikamenten, wie Indomethacin oder Diclofenac, eine pharmakologische Prävention erfolgen [6]. Gerade die Ergebnisse für die inflammatorischen Mediatoren und Marker, die zwischen Pentoxifyllin und Placebo keine Unterschiede zeigen, lassen an dem postulierten Mechanismus einer TNF-Inhibition zweifeln. Für eine größere Studie wäre daher letztlich zu fordern, dass entweder eine strengere Allokation von schweren Pankreatitiden erfolgt und/oder neben dem Placeboarm ein weiterer Arm in das Studiendesign integriert wird, der die Gabe von aus der Prophylaxe einer Post-ERCP-Pankreatitis etablierten Medikamenten, wie Indomethacin oder Diclofenac, beinhaltet.

### Fazit für die Praxis

- In der vorgestellten Studie wurde die Wirksamkeit einer Pentoxifyllintherapie für die Abschwächung des Verlaufs einer akuten Pankreatitis nachgewiesen.
- Wie allerdings kritisch diskutiert, weist die Studie neben der zu kleinen Patientenzahl weitere Probleme auf, die keine generelle Empfehlung für

die Verwendung in der klinischen Routine zulassen.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. A. Arlt**

Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Kiel, Schittenhelmstrasse 12,  
24105 Kiel, Deutschland  
aarl@1med.uni-kiel.de

**Interessenkonflikt.** A. Arlt gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Arlt A, Erhart W, Schafmayer C et al (2014) Antibiosis of necrotizing pancreatitis. *Viszeralmedizin* 30:318–324
2. Bakker OJ, Van Santvoort H, Besselink MG et al (2013) Extrapaneatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotizing pancreatitis? *Gut* 62:1475–1480
3. Bakker OJ, Van Santvoort HC, Van Brunschot S et al (2012) Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA* 307:1053–1061
4. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al (2013) Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 62:102–111
5. De Campos T, Deree J, Martins JO et al (2008) Pentoxifylline attenuates pulmonary inflammation and neutrophil activation in experimental acute pancreatitis. *Pancreas* 37:42–49
6. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA et al (2012) A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 366:1414–1422
7. Gul M, Esrefoglu M, Ozturk F et al (2009) The beneficial effects of pentoxifylline on caerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci* 54:555–563
8. Kapetanos D, Christodoulou D, Chatzizisi O et al (2009) Randomized study of the effect of pentoxifylline or octreotide on serum levels of TNF-alpha and IL-6 after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 21:529–533
9. Kapetanos D, Kokozidis G, Christodoulou D et al (2007) A randomized controlled trial of pentoxifylline for the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 66:513–518
10. Le Campion ER, Jukemura J, Coelho AM et al (2013) Effects of intravenous administration of pentoxifylline in pancreatic ischaemia-reperfusion injury. *HPB* 15:588–594
11. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ et al (2010) A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 362:1491–1502

## Neuer Europäischer Gesundheitsbericht

Die Europäer rauchen und trinken zu viel und sind zu dick. Diese nicht ganz so überraschende Erkenntnis geht aus dem Europäischen Gesundheitsbericht 2015 hervor, den das WHO-Regionalbüro für Europa veröffentlicht hat. Die Flaggship-Publikation wird alle drei Jahre vorgelegt, um über bislang erzielte Fortschritte in Bezug auf das 2012 ins Leben gerufene Programm „Gesundheit 2020“ in der Region Bericht zu erstatten. Demnach ist die Europäische Region zwar auf Kurs hinsichtlich des Dachziels „Senkung der vorzeitigen Mortalität aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, Diabetes und chronischen Atemwegserkrankungen“. Die Raten des Alkohol- und Tabakkonsums sowie von Übergewicht und Adipositas, die zu den Hauptrisikofaktoren für vorzeitige Mortalität zählen, blieben aber alarmierend hoch. So lag der Alkoholkonsum pro Kopf bei den über 15-Jährigen im Jahr 2010 bei 10,9l und die Prävalenz der Alkoholabhängigkeit bei 4,0 % bzw. von alkoholbedingten Krankheiten bei 7,5 %. Zum Vergleich global: 6,2l bzw. 2,9 und 4,1 %. Hinsichtlich Übergewicht und Adipositas rangiert Europa mittlerweile nur geringfügig hinter der Region Gesamtamerika (61 % Übergewichtige und 27 % Adipöse). Die höchsten Raten in der erwachsenen Bevölkerung finden sich in der Türkei, wo im Jahr 2014 rund zwei Drittel der Menschen als übergewichtig und fast 30 % als fettleibig eingestuft wurden. In Deutschland waren es ca. 55 % bzw. rund 20 %.

[www.euro.who.int/de](http://www.euro.who.int/de)

Hier steht eine Anzeige.

