

## Management der akuten und chronischen Pankreatitis

# Ein Update zur aktuellen Literatur und State of the Art

Der Algorithmus des «Step-up Approach» bei der schweren akuten Pankreatitis wird durch neue Daten bereits kritisch hinterfragt. Bei der chronischen Pankreatitis sollte im Sinne einer präventiven Verhinderung weiterer Parenchymschäden die Indikation zur Intervention / Operation grosszügig gestellt werden.

### Akute Pankreatitis

Die akute Pankreatitis bedarf in Abhängigkeit vom Schweregrad der jeweiligen Manifestation einer individuell angepassten Therapie und kann interdisziplinäre Entscheidungsfindungen aus den Fachbereichen der Intensivmedizin, Gastroenterologie, Radiologie und Viszeralchirurgie erfordern. Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass die akute Pankreatitis häufiger wird, insbesondere bei jungen Menschen (1). Die dabei berichtete 60-Tages-Mortalität von >6% lässt Rückschlüsse auf die bis dato immer noch unzureichende Qualität des diagnostischen und therapeutischen Managements zu. Durch die Revision der Atlanta Klassifikation aus dem Jahre 2013 ergeben sich aktuell überarbeitete Definitionen, Klassifikationen und Behandlungsgrundsätze (2). Die präzise Voraussage des Verlaufs dieser Erkrankung stellt den Kliniker jedoch unverändert vor schwierige Aufgaben und so versuchen neuere Studien klinische Parameter zu identifizieren, welche eine adäquate Prognose ermöglichen. So konnte beispielsweise der Plasmawert Angiopoietin-2 (Ang-2) als Prädiktor für den Schweregrad identifiziert werden. In einer prospektiven Studie (POPRATRIA) zeigten Patienten mit schweren Komplikationen frühzeitig höhere Ang-2-Werte auf. Auch konnte eine signifikante Assoziation zu infektiösen Komplikationen, Mortalität und Darmischämie aufgezeigt werden. So scheint Ang-2 als laborchemischer Biomarker eine deutlich bessere Prädiktion im Vergleich zum CRP-Wert oder zum Procalcitonin zu haben (3). Kollegen der Mayo-Klinik untersuchten darüber hinaus prospektiv den recht leicht zu erhebenden «Systemic Inflammatory Response Syndrome-Score (SIRSS)» als Prädiktor. Hierbei zeigte sich eine eindeutige Assoziation mit schweren Verläufen bei einem Score  $\geq 2$  bei Aufnahme und Persistenz am 3. Tag, während Patienten mit einem Score  $< 2$  signifikant geringere Komplikationsraten aufzeigten (4). Inwieweit solche prognostisch vielversprechenden Scorewerte die Behandlung von Pa-

tienten mit akuter Pankreatitis in Zukunft beeinflussen werden, kann abschliessend noch nicht ausreichend beurteilt werden.

### Algorithmus «Step-up-Approach»

Das aktuelle Management richtet sich weiterhin nach den Prinzipien des «Step-up Approach», welcher auf der Grundlage der klinischen Einschätzung, der Schwere der Erkrankung und vor allem des klinischen Verlaufs interventionelle und chirurgische Verfahren gezielt einsetzt (5). Einen möglichen Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit akuter Pankreatitis ist in Abbildung 1 dargestellt. Zur Detektion einer Infektion innerhalb einer Pankreasnekrose kommt man zunehmend von der vormals propagierten «routinemässigen» Punktion, z.B. via endoskopischer Ultraschall, ab. Neuere Daten zeigen, dass klinische Infektzeichen und/oder Schnittbildverfahren (Gasbildung) der Punktion mit mikrobiologischer Begutachtung nicht unterlegen sind (6). Während die aktuelle Studienlage den «Step-up Approach» bei der Behandlung von Patienten mit infizierten Pankreasnekrosen noch eindeutig unterstützt, hinterfragen neuere Daten das Gesamtkonzept jedoch bereits kritisch. Eine Kohortenstudie aus dem Jahre 2014, welche die initiale endoskopische Nekrosektomie mit dem «Step-up-Approach» bei infizierter «walled off» nekrotisierender Pankreatitis verglich, präsentierte weniger pulmonale Komplikationen, eine reduzierte endokrine Insuffizienz sowie einen verkürzten Krankenhausaufenthalt für das endoskopische Vorgehen. Fazit dieser Studie ist die Empfehlung des direkten endoskopischen Vorgehens bei infizierten Nekrosen und den Einsatz der interventionellen Drainage nur, wenn eine endoskopische Intervention nicht möglich erscheint (7). Die prophylaktische Antibiotikagabe zur Verhinderung einer Nekroseinfektion wird klar nicht mehr empfohlen. Die Nekroseinfektion stellt ferner keinen unmittelbar interventionsbedürftigen Notfall dar, sondern kann vor al-

lem in den ersten 2 bis 3 Wochen nach Krankheitsbeginn konservativ, empirisch mit Breitband-Antibiotika behandelt werden, wenn der Patient klinisch stabil bleibt. (2). Entscheidend für die Prognose ist die Prävention bzw. frühe und effektive Therapie des (Multi-) Organversagens (8). Daher sollte bei jeglichem Zeichen einer klinischen Verschlechterung unter maximierten konservativen Massnahmen eine Nekrosektomie erfolgen. Hierbei überzeugt die endoskopische, transgastrische Vorgehensweise durch eine hohe Effizienz und geringe Komplikationsrate. Ist ein operatives Vorgehen im Verlauf notwendig, werden minimal-invasive Verfahren in Form eines video-

assistierten retroperitonealen Debridements (9) oder einer laparoskopischen transgastrischen Nekrosektomie (10) mit geringer Morbidität bevorzugt eingesetzt, wie dies an Hand eines Videos schon anlässlich des Schweizerischen Chirurgenkongresses durch unsere Klinik vorgestellt werden konnte. Endoskopische und minimal-invasive Verfahren sind in diesem Kontext sicher und effektiv durchführbar und können in ausgewählten Einzelfällen durch die offene Nekrosektomie ergänzt und mit grosser Expertise am Inselspital angeboten werden.

### Enterale Ernährung

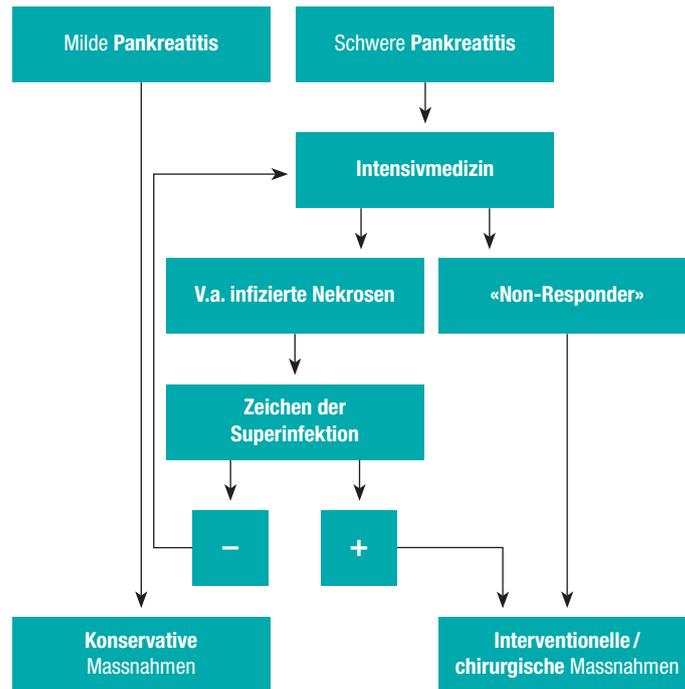
Fragen nach der Ernährung bei akuter Pankreatitis sind ebenfalls ein zentrales Thema in der aktuellen Literatur und die derzeitige Studienlage präsentiert kontroverse Ergebnisse. So zeigte eine niederländische randomisiert-kontrollierte multizentrische Studie, welche bei Patienten mit prognostizierter schwerer akuter Pankreatitis eine frühe enterale Ernährung mittels nasojejunaler Sonde binnen 24 Stunden mit einer Nüchternphase über 3 Tage gefolgt von oralem oder nasoenteralem Kostaufbau verglichen, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Mortalität

und schweren Komplikationen (11). Pupelis et al. hingegen untersuchten die frühzeitige orale Substitution von 248-330 kcal innerhalb der ersten 3 Tage verglichen mit einer Nahrungskarenz in diesem Zeitraum, und zeigten eine signifikant schnellere Normalisierung des CRP-Wertes, weniger Infektionen, eine reduzierte Notwendigkeit chirurgischer Intervention und einen gesamthaft verkürzten stationären Aufenthalt für die Patienten, welche bereits innerhalb der ersten 3 Tage niedrig dosiert ernährt wurden (12). Es kann festgehalten werden, dass nach aktuellem Stand eine initiale mehrtägige Nüchternphase nicht mehr angezeigt ist und ohne Schaden bereits in den ersten 3 Tagen nach Symptombeginn niedrig dosiert enteral ernährt werden darf, wenn der Patient dies toleriert.

### Chronische Pankreatitis

Die morphologischen Veränderungen bei chronischer Pankreatitis treten unabhängig von der zu Grunde liegenden Ursache auf und umfassen neben Atrophie der Azini, Fibrose und Gangunregelmässigkeiten auch Verkalkungen. Konservative Therapiekonzepte wie Alkohol- und Nikotinabstinenz, Analgesie und Enzymsubstitution zeigen bei schmerzgeplagten Patienten oftmals nur eine unzureichende Effizienz und sollten durch eine grosszügige Indikation für ein chirurgisches Vorgehen unterstützt werden. Die aktuelle Datenlage unterstützt neben einer verbesserten und nachhaltigen Schmerzkontrolle auch den erheblichen Funktionserhalt des Organs (13). Durch frühzeitige Intervention werden weitere Parenchymschäden präventiv verhindert, eine verbesserte postoperative Funktionalität (endokrin und exokrin) des Restpankreas unterstützt (14), und das maligne Entartungsrisiko verringert (15). So kann eine schmerzhafte unkomplizierte chronische Pankreatitis initial auch endoskopisch behan-

Abbildung 1



Algorithmus zur Behandlung der akuten Pankreatitis der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital

delt werden (16). Dabei sollte jedoch frühzeitig, 6–8 Wochen post-interventionell, die klinische Re-Evaluation erfolgen und im Falle eines fehlenden Therapieansprechens und/oder ungünstiger prädiktiver Faktoren (z.B. fehlendes Erzielen der Steinfreiheit, Stenosebeseitigung, lange Erkrankungsdauer) ein chirurgisches Vorgehen favorisiert werden. Endoskopische Verfahren kommen ferner zum Einsatz bei Patienten, welche für eine Operation nicht oder nur suboptimal geeignet sind. Insbesondere bei proximalen Pankreasgangsteinen oder -stenosen, welche (mit)verursachend für Schmerzen, Krankheitsschübe oder -fisteln sind, kann durch Steinextraktion und Dilatationsbehandlung mit Stentanlage eine Linderung erzielt werden (17). Ferner ist die interventionspflichtige, Cholestase-verursachende distale Ductus choledochus-Stenose bei Inoperabilität endoskopisch mittels Stentanlage behandelbar. Neuere Untersuchungen weisen auf eine hohe Effizienz und akzeptables Komplikationsrisiko für den Einsatz beschichteter Metallstents hin (18). Schliesslich hat sich die endoskopische Drainage auch als Mittel der Wahl bei chronischen Pseudozysten mit Behandlungsindikation (symptomatisch oder infiziert) und geeigneter anatomischer Lokalisation etabliert (19). Von operativer Seite sind frühzeitig eingesetzte organerhaltende Operationen derzeit das Verfahren der Wahl, zeigen sehr gute Langzeitergebnisse (20) und werden zunehmend durch laparoskopische Vorgehensweisen unterstützt (21). Die in Bern entwickelte und am Inselspital bevorzugt eingesetzte Technik verbindet eine möglichst grosse Organerhaltung bei gleichzeitig hoher operativer Sicherheit und guter Schmerzkontrolle (22). Bei Patienten, bei denen diese Vorgehensweise nicht möglich oder erfolglos ist, können mittels totaler Pankreatektomie und autologer Inselzell-Transplantation eine suffiziente Behandlungsalternative eingesetzt werden (23).

1. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013; 38(5): 539–48.
2. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of G. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2013; 108(9): 1400–15; 16.
3. Buddingh KT, Koudstaal LG, van Santvoort HC, Besselink MG, Timmer R, Rosman C, et al. Early angiopoietin-2 levels after onset predict the advent of severe pancreatitis, multiple organ failure, and infectious complications in patients with acute pancreatitis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014; 218(1): 26–32.
4. Kumar A, Chari ST, Vege SS. Can the time course of systemic inflammatory response syndrome score predict future organ failure in acute pancreatitis? *Pancreas*. 2014; 43(7): 1101–5.
5. 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. *The New England journal of medicine*. 2010; 362(16): 1491–502.
6. van Baal MC, Bollen TL, Bakker OJ, van Goor H, Boermeester MA, Dejong CH, et al. The role of routine fine-needle aspiration in the diagnosis of infected necrotizing pancreatitis. *Surgery*. 2014; 155(3): 442–8.
7. Kumar N, Conwell DL, Thompson CC. Direct endoscopic necrosectomy versus step-up approach for walled-off pancreatic necrosis: comparison of clinical outcome and health care utilization. *Pancreas*. 2014; 43(8): 1334–9.
8. Guo Q, Li A, Xia Q, Liu X, Tian B, Mai G, et al. The role of organ failure and infection in necrotizing pancreatitis: a prospective study. *Annals of surgery*. 2014; 259(6): 1201–7.
9. Wenning AS, Angst E, Lechleiter A, Brugger JJ, Candinas D, Gloor B. How do we apply video-assisted retroperitoneal necrosectomy with minimal access? *Digestive surgery*. 2012; 29(6): 475–6.
10. Worhunsy DJ, Qadan M, Dua MM, Park WG, Poultsides GA, Norton JA, et al. Laparoscopic transgastric necrosectomy for the management of pancreatic necrosis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014; 219(4): 735–43.
11. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *The New England journal of medicine*. 2014; 371(21): 1983–93.
12. Pupelis G, Plaudis H, Zeiza K, Drozdova N, Mukans M, Boka V. Oral feeding in necrotizing pancreatitis. *Acta chirurgica Belgica*. 2014; 114(1): 34–9.
13. D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Tieftrunk E, Friess H. Treatment options in painful chronic pancreatitis: a systematic review. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2014; 16(6): 512–21.
14. Winny M, Paroglou V, Bektas H, Kaltenborn A, Reichert B, Zachau L, et al. Insulin dependence and pancreatic enzyme replacement therapy are independent prognostic factors for long-term survival after operation for chronic pancreatitis. *Surgery*. 2014; 155(2): 271–9.
15. Ueda J, Tanaka M, Ohtsuka T, Tokunaga S, Shimosegawa T, Research Committee of Intractable Diseases of the P. Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: a multicenter retrospective analysis. *Surgery*. 2013; 153(3): 357–64.
16. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Dominguez-Munoz JE, Poley JW, Arvanitaki M, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2012; 44(8): 784–800.
17. Chronic Pancreatitis German Society of D, Metabolic D, Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Buchler MW, et al. [S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2012; 50(11): 1176–224.
18. Deviere J, Nageshwar Reddy D, Puspok A, Ponchon T, Bruno MJ, Bourke MJ, et al. Successful management of benign biliary strictures with fully covered self-expanding metal stents. *Gastroenterology*. 2014; 147(2): 385–95; quiz e15.
19. Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS, Trevino JM, Christein JD, Wilcox CM. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. *Gastroenterology*. 2013; 145(3): 583–90 e1.
20. Bachmann K, Tomkoetter L, Erbes J, Hofmann B, Reeh M, Perez D, et al. Beger and Frey procedures for treatment of chronic pancreatitis: comparison of outcomes at 16-year follow-up. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014; 219(2): 208–16.
21. Khaled YS, Ammori BJ. Laparoscopic lateral pancreaticojejunostomy and laparoscopic Berne modification of Beger procedure for the treatment of chronic pancreatitis: the first UK experience. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2014; 24(5): e178–82.
22. Gloor B, Friess H, Uhl W, Buchler MW. A modified technique of the Beger and Frey procedure in patients with chronic pancreatitis. *Digestive surgery*. 2001; 18(1): 21–5.
23. Wilson GC, Sutton JM, Abbott DE, Smith MT, Lowy AM, Matthews JB, et al. Long-term outcomes after total pancreatectomy and islet cell autotransplantation: is it a durable operation? *Annals of surgery*. 2014; 260(4): 659–65; discussion 65–7.