

Akute Pankreatitis - aktueller Stand der Therapie

Zusammenfassung: Die akute Pankreatitis ist ein Entzündungsprozess der Bauchspeicheldrüse, der einmalig aber auch mehrfach auftreten kann. Die Ursachen sind heterogen. Über 70% sind auf Alkoholkonsum oder Gallensteine zurückzuführen. Man rechnet in den USA mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 40 und 59 Jahren und mit über 200.000 Krankenhausaufnahmen/Jahr bei steigender Tendenz (1). Die altersbezogene Inzidenz weltweit wird mit 16 für Männer und mit 10,2 für Frauen pro 100.000 Einwohner angegeben (2). Die Letalität liegt insgesamt < 5%, bei schwerem Verlauf ist sie aber deutlich höher und der Krankenhausaufenthalt erheblich länger (3). Therapeutisch haben sich in den letzten Jahren verschiedene Änderungen ergeben. So ist man bei schwerer Pankreatitis sehr zurückhaltend geworden mit größeren chirurgischen Eingriffen, die prophylaktische Gabe von Antibiotika wird nicht mehr empfohlen und es wird jetzt - auch im Gegensatz zu früher - eine rasche enterale Ernährung angestrebt.

Ursachen und Prävention: Im Gallengangssystem festsitzende *Konkremente* mit Rückstau von Gallenflüssigkeit in den Pankreasgang sind eine häufige Ursache der akuten Pankreatitis (s. Tab. 1; nach 4). Der Sphincter Oddi ist die anatomische Enge, in der die meisten Steine stecken bleiben. Es ist einleuchtend, dass solche Gallengangssteine möglichst schnell entfernt werden sollten, weil sie die Pankreatitis weiter unterhalten. Außerdem besteht durch die Stase der Gallenflüssigkeit die Gefahr der bakteriellen Infektion. Durch eine ERC (endoskopische retrograde Cholangiographie) mit Papillotomie und Ballondurchzug kann der Stein (manchmal mehrere Steine) meistens entfernt werden. Ist die akute Situation überwunden, sollte eine Cholecystektomie erfolgen, um erneuten Ereignissen vorzubeugen.

Alkohol ist die zweithäufigste Ursache der akuten Pankreatitis. In der Regel tritt sie nach langjährigem (> 5 Jahre) und übermäßigem Alkoholkonsum auf. Das Risiko steigt mit der Menge des konsumierten Alkohols, was für einen direkten toxischen Effekt spricht. Nur 5% aller Alkoholkranken aber entwickeln eine Pankreatitis, so dass wohl weitere Faktoren, möglicherweise auch eine genetische Prädisposition,

eine Rolle spielen. Wie auch für andere Erkrankungen, ist die Einschränkung eines übermäßigen Alkoholkonsums präventiv wirksam. Patienten, die eine durch Alkohol verursachte Pankreatitis erlitten haben, sollten mehrere professionelle psychotherapeutische Beratungen zur Reduktion des Alkoholkonsums erhalten. Hierdurch kann die Rezidivquote, die zwischen 0,6% und 5,6% liegt (5), gesenkt werden (6).

Eine exzessive *Hypertriglyzeridämie* (Chylomikronämie) ist ebenfalls ein wichtiger Risikofaktor für eine Pankreatitis, besonders in der Schwangerschaft (7). Eine genauere Präzisierung, welche dieser Patienten ein besonders hohes Risiko haben, eine Pankreatitis zu entwickeln, ist zur Zeit nicht möglich. In der Regel tritt eine Pankreatitis aber erst bei Triglyzerid-Konzentrationen im Serum > 1000-2000 mg/dl auf (8). Deshalb sollten die Triglyzeridwerte durch Änderung des Lebensstils und der Ernährung gesenkt werden.

Auch *Arzneimittel* können eine Pankreatitis auslösen (s. Übersicht bei 20). Allerdings sollte man zunächst an die häufigeren Ursachen denken (Gallensteine, übermäßiger Alkoholkonsum). Eine solche Pankreatitis kann kurz nach Beginn einer medikamentösen Behandlung, aber auch noch Monate oder gar Jahre später auftreten. Bei sehr wichtiger Therapie sollte versucht werden, durch eine erneute Exposition den kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel zu klären. Bestimmte Patienten neigen eher zu Arzneimittel-induzierten Pankreatitiden (s. Tab. 1).

Die *ERCP* (endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie) ist die häufigste iatrogene Ursache einer Pankreatitis. Das Risiko für diese Komplikation liegt insgesamt zwischen 5% und 20% und ist bei erfahrenen Untersuchern niedriger als bei unerfahrenen (9). Die Indikation für diesen Eingriff muss wegen der Risiken streng gestellt werden.

Therapie: *Indikation zur stationären Behandlung und Abschätzung der Prognose:* Die akute Pankreatitis kann sehr unterschiedlich verlaufen, von subklinisch bis zu akut lebensbedrohlich. Leider gibt es keinen Marker, der die Schwere des Verlaufs sicher voraussagen kann. Amylase und Lipase im Serum sind dafür nicht geeignet. Ein niedriges Serumkalzium ist häufig ein Indiz für einen schweren Verlauf. Das CRP

wird häufig als Verlaufsparemeter herangezogen und erlaubt im gewissen Rahmen eine prognostische Beurteilung (10, 11). Nekrosen im Pankreas markieren sich im CT meist erst ab dem dritten Erkrankungstag, so dass bildgebende Verfahren zu Beginn meist ungeeignet sind zur Einschätzung des Verlaufs. Da mit keiner der genannten Maßnahmen ausreichend sicher eine Prognose abzugeben ist, sollten Patienten mit akuter Pankreatitis zunächst ein paar Tage stationär beobachtet werden. Die schweren Verläufe der akuten Pankreatitis werden zunächst von einem systemischen inflammatorischen Response Syndrom (Systemic Inflammatory Response Syndrome = SIRS) bestimmt. Hierbei kommt es durch Ausschüttung von Entzündungsmediatoren zu erheblichen Flüssigkeitsverschiebungen im Körper, die zu multiplen Organversagen, besonders dem akuten progressiven Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome = ARDS) führen können. Solche Patienten sollten auf einer Intensivstation betreut werden. Bei schwerem Verlauf kommt es meist ab der zweiten Krankheitswoche zu Nekrosen im Pankreas mit Bildung von Pseudozysten. Diese können sich durch Translokation von Bakterien aus dem Darm infizieren und zur Sepsis führen. In dieser Phase kann es schwierig sein, ein SIRS von einer Sepsis zu unterscheiden. Deshalb sollte bei Verdacht auf eine Infektion nach einem Erreger im Blut oder im Punktat des nekrotischen Pankreasgewebes gesucht werden. In machen Fällen kann auch die Messung des Procalcitonins bei der Differenzierung von SIRS oder Sepsis weiterhelfen (bei bakteriellen Infektionen erhöht). Wie bei anderen schwerkranken Patienten kann sich eine Pneumonie entwickeln, insbesondere bei solchen, die länger beatmet werden müssen oder nicht auf eine enterale Ernährung umgestellt werden können.

Allgemeine Aspekte: Wegen der starken Flüssigkeitsverschiebungen in den sogenannten 3. Raum steht bei schwerer akuter Pankreatitis die Substitution von Flüssigkeit im Vordergrund der akuten Maßnahmen. Hierfür werden großlumige Zugänge in großen Venen gebraucht, damit eine Volumensteuerung über den zentralen Venendruck (ZVD) möglich ist. Desweiteren benötigen die Patienten eine ausreichende Schmerztherapie (in der Regel mit Opiaten) und müssen hinsichtlich der UAW gut überwacht werden. Opiate werden normalerweise alle 2-4 Stunden verabreicht. Wenn mit einer solchen Bolusgabe keine ausreichende Linderung erreicht wird, sollten die Schmerzmittel mittels Pumpe kontinuierlich infundiert werden. Morphin wird bei Pankreatitis meist nicht eingesetzt, weil man befürchtet,

dass der Sphincter Oddi aktiviert und der Druck im Ductus choledochus erhöht wird, was den Abfluss der Galle und des Pankreassekrets behindern könnte. Diese theoretische UAW konnte aber in klinischen Studien nicht bestätigt werden. Im Rahmen der Flüssigkeitsverschiebungen kann es zum hypovolämischen Schock mit Organversagen kommen oder auch zum ARDS mit der Notwendigkeit der mechanischen Beatmung. Möglicherweise kann durch Zufuhr von Sauerstoff über Nasensonde in den ersten Tagen der schweren akuten Pankreatitis die Inzidenz eines ARDS verringert werden. Bei unzureichender Schmerztherapie kann es zu krisenhaftem Anstieg des Blutdrucks kommen. Außerdem können starke Schmerzen - aber leider auch Opiate (vgl. 21) - die Peristaltik vermindern bis hin zu Ileussympomen. Durch die dabei entstehende Überblähung des Darms kann auch die Atmung mechanisch beeinträchtigt werden. Ob Opioide in Kombination mit Opioid-Antagonisten (vgl. 21) günstiger sind, ist nicht systematisch untersucht. Die komplexe Situation bei schwerer akuter Pankreatitis ist der Grund für die intensivmedizinische Betreuung.

Indikation zur ERCP: Bei Verdacht auf Cholangitis (Fieber, Leukozytose) und auf eingeklemmten Gallenstein (Ikterus, Ultraschalluntersuchung) sollte umgehend eine ERC mit Entfernung des Konkrements erfolgen (s.o.). Patienten ohne Hinweis auf eine Cholangitis profitieren nach einer Metaanalyse von sieben randomisierten Studien nicht durch eine frühe ERCP (12).

Ernährung: Patienten mit milder Pankreatitis sollten mit der oralen Ernährung beginnen, wenn die Schmerzen nachlassen und kein Erbrechen mehr besteht. Beim Kostaufbau muss auf Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen geachtet werden. Er sollte langsam und zunächst mit klaren Flüssigkeiten beginnen. Bei diesen Entscheidungen sollten die Laborwerte und auch bildgebende Verfahren keine entscheidende Rolle spielen.

Patienten mit schwerer Pankreatitis können häufig mehrere Tage oder sogar wochenlang nicht essen. In einer Metaanalyse von sechs Studien hat sich gezeigt, dass sich bei enteraler Ernährung über eine Sonde im Vergleich zur venösen parenteralen Ernährung folgende Vorteile ergeben (13):

- seltener infektiöse Komplikationen,

- weniger chirurgische Interventionen erforderlich,
- kürzerer Krankenhausaufenthalt,
- geringere Kosten (2362 US-\$ weniger pro Patient).

Hinsichtlich der Letalität ergab sich bei bisher noch kleinen Patientenzahlen aber kein Vorteil. Trotzdem wurde das Prinzip des frühen Kostenaufbaus in die Empfehlungen der entsprechenden Fachgesellschaften aufgenommen. In Großbritannien wird zur Zeit die Ernährung über eine nasogastrale Sonde empfohlen, weil dies bei > 80% der Patienten ohne größere Probleme gelingt (14). In den USA wird die nasojejunale Sonde bevorzugt, obwohl die Platzierung dieser Sonde komplizierter ist und in der Regel endoskopisch erfolgen muss. Dahinter steht die Absicht, die Pankreatitis-bedingten entzündlichen Veränderungen im Bereich des Duodenums nicht mechanisch durch das Ende der Sonde und/oder durch die Ernährungslösung zu verstärken. Es könnte also günstiger sein, wenn die Sondenöffnung distal des Treitzschen Bandes liegt. Bisherige Studien konnten diese Überlegung aber nicht stützen. Eine größere Studie hierzu (SNAP = **S**tudy of **N**utrition in **A**cute **P**ancreatitis) wird zur Zeit vom National Institute of Health multizentrisch in den USA durchgeführt (4). Patienten mit Ileussympomen sollten parenteral ernährt werden.

Antibiotika: Bei akuter Pankreatitis werden Antibiotika zur Zeit nicht generell empfohlen, auch nicht beim Nachweis von Nekrosen (15). Eine kürzlich publizierte Cochrane-Übersicht fand keine Vorteile bei routinemäßiger Antibiotikabehandlung (16).

Patienten mit Cholangitis, infizierten Nekrosen oder infizierten Pseudozysten sollten dagegen eine antibiotische Therapie erhalten. Bei Verdacht auf Sepsis und Suche des Infektionsherds sollten Blutkulturen entnommen und eine Röntgenaufnahme des Thorax wegen möglicher Pneumonie gemacht werden. Werden infizierte Nekrosen oder infizierte Pseudozysten vermutet, sollte vor der Antibiotikatherapie durch Nadelaspiration ein Erregernachweis angestrebt werden. Imipenem, Meropenem, aber auch Chinolone oder Cefalosporine der dritten Generation in Kombination mit Metronidazol sind die bevorzugten Antibiotika in dieser Situation.

Interventionelle Behandlung infizierter Nekrosen und Pseudozysten: Patienten mit infizierten Nekrosen und infizierten Pseudozysten müssen gut überwacht werden und bei nicht ausreichendem Ansprechen auf eine (möglichst gezielte) antibiotische Therapie chirurgisch oder endoskopisch/radiologisch interventionell behandelt werden. In einer kürzlich publizierten Multizenterstudie kam es unter minimalchirurgischen Eingriffen oder radiologisch-endoskopisch drainierten und gespülten Nekrosen zu weniger Komplikationen als bei primär offener, großer chirurgischer Ausräumung der Nekrosen (17, 18). Einige Fallberichte zeigen auch Erfolge bei ausgewählten Patienten durch eine transgastrische Drainage der Nekrosen (17, 19).

Literatur

1. Fagenholz, P.J., et al.: Ann. Epidemiol. 2007, **17**, 491.
2. Lankisch, P.G., et al.: Pancreatology 2009, **9**, 420.
3. Lowenfels, A.B., et al.: Curr. Gastroenterol. Rep. 2009, **11**, 97.
4. Gupta, K., und Wu, B.: Ann. Intern. Med. 2010, **153**, ITC51.
5. Lankisch, P.G., et al.: Am. J. Gastroenterol. 2009, **104**, 2797.
6. Nordback, I., et al.: Gastroenterology 2009, **136**, 848.
7. Ewald, N., et al.: Curr. Opin. Lipidol. 2009, **20**, 497.
8. Yadav, D., und Pitchumoni, C.S.: J. Clin. Gastroenterol. 2003, **36**, 54.
9. Cheng, C.L., et al.: Am. J. Gastroenterol. 2006, **101**, 139.
10. Yadav, D., et al.: Am. J. Gastroenterol. 2002, **97**, 1309.
11. Lobo, S.M., et al.: Chest 2003, **123**, 2043.
12. Petrov, M.S., et al.: Ann. Surg. 2008, **247**, 250.
13. Abou-Assi, S., et al.: Am. J. Gastroenterol. 2002, **97**, 2255.
14. Working Party of the British Society of Gastroenterology: Gut 2005, **54 Suppl.**, iii1.
15. AMB 2008, **42**, 28.
16. Villatoro, E., et al.: Cochrane Database Syst. Rev. 2010, 5, CD002941.
17. AMB 2010, **44**, 45.
18. van Santvoort, H.C., et al.: N. Engl. J. Med. 2010, **362**, 1491.
19. Gupta, K., und Freeman, M.L.: Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2010, **8**, e51.
20. AMB 2002, **36**, 49.
21. AMB 2009, **43**, 65.

Tabelle 1
Ursachen der akuten Pankreatitis (nach 4)

Ursachen	Kommentar
Gallensteine und Mikrolithiasis	Häufigste Ursache
Alkoholkonsum	Tritt meist nach > 5-10 Jahren übermäßigen Alkoholkonsums auf
Arzneimittel	Häufiger bei alten Menschen, bei Patienten mit HIV-Infektion oder unter immunmodulierender Therapie (s. Übersicht bei 20)
ERCP*	Insbesondere, wenn weniger erfahrene Gastroenterologen die Untersuchung durchführen
Hyperlipidämie	Meist bei extrem hohen Triglyzeridwerten (> 1000 mg/dl)
Hyperkalziämie	Meist bei Hyperparathyreoidismus oder malignen Erkrankungen
Genetisch	Genmutation im Enzym kationisches Trypsinogen (PRSS1-), SPINK1- oder CFTR-Gen
Autoimmune Pankreatitis	Hinweise aus der Bildgebung und Laboruntersuchungen
Infektionen	Viren: Mumps, Coxsackie, Herpesfamilie, HIV; Bakterien, Parasiten, Pilze
Idiopathisch	Ca. 15-20%. Es werden Dysfunktionen des Sphincter Oddi, Mikrolithiasis, Sludge und anatomische Abnormalitäten vermutet
Sehr seltene Ursachen	
Zystische Läsionen im Pankreas	Besonders muzinöse intraduktale Tumore
Pankreas divisum	Wird als Ursache kontrovers diskutiert
Pankreaskarzinom	Bei Obstruktion des Gallen- und/oder Pankreasgangs oder fokaler Infiltration des Gangs
Penetrierendes peptisches Ulkus	Großes Ulkus im Duodenum
Postoperativ	Ischämisch bedingt
Trauma	Durch die Anamnese zu eruieren
Tropische Pankreatitis	Endemisch in einigen Teilen Afrikas und Asiens
Vaskulitis	Sehr selten

* = endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie