

ÜBERSICHT

Internistische Therapie der akuten Pankreatitis*

Julia Mayerle, Peter Simon, Matthias Kraft, Tobias Meister, Markus M. Lerch¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ Die Inzidenz der Neuerkrankungen an akuter Pankreatitis liegt bei 10–46/100 000 im Jahr. Bei der unkomplizierten ödematös-interstitiellen Pankreatitis beträgt die Mortalität < 1%, während die hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis mit einer Sterblichkeit von 10–24% behaftet ist. 80% der Fälle einer akuten Pankreatitis stehen ätiologisch im Zusammenhang mit Gallenwegserkrankungen und Alkoholabusus. Alle Bestrebungen zur Entwicklung einer spezifischen medikamentösen Therapie müssen zumindest bis heute als gescheitert betrachtet werden. Frühe prognostische Faktoren zur Beurteilung des klinischen Verlaufs sind das Vorliegen von drei oder mehr Indikatoren für Organkomplikationen im Ranson- oder Imrie-Score, das Vorliegen extrapankreatischer Komplikationen oder der Nachweis von Pankreasnekrosen im kontrastmittelverstärkten CT. Jeder dieser Hinweise macht einen komplizierten Verlauf wahrscheinlich. Auch ein bis auf > 130 mg/l erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) kann frühzeitig auf einen komplizierten Verlauf hinweisen. Die entscheidende therapeutische Maßnahme bei der Behandlung der akuten Pankreatitis ist die ausreichende Substitution des Flüssigkeitsverlusts. Des Weiteren muss eine suffiziente analgetische Therapie oberstes Ziel der Behandlung sein. Procainhydrochloridinfusionen sind heute als Schmerzbehandlung obsolet. Eine antibiotische Therapie sollte Patienten mit nachgewiesener Pankreasnekrose vorbehalten bleiben. Eine enterale Ernährung bei Patienten mit akuter Pankreatitis ist der parenteralen Ernährung wahrscheinlich überlegen.

Schlüsselwörter: Akute Pankreatitis · Enterale Ernährung · Antibiotikatherapie · Analgetikatherapie · Flüssigkeitssubstitution · Prognostische Faktoren

Med Klin 2003;98:744–9.
DOI 10.1007/s00063-003-1320-7

ABSTRACT

Conservative Treatment of Acute Pancreatitis

□ The incidence of acute pancreatitis per 100,000 population ranges from 10 to 46. The mortality of acute edematous interstitial pancreatitis is < 1%, while patients suffering from hemorrhagic necrotizing pancreatitis die from their disease in 10–24%. 80% of all cases of acute pancreatitis are etiologically correlated to diseases of the biliary tract or an excess alcohol consumption. As of today, no specific and causal treatment for acute pancreatitis has been established. Early prognostic factors for the evaluation of the clinical course of acute

Therapiestrategien
der akuten Pankreatitis

Prädiktive Faktoren für den Verlauf
der akuten Pankreatitis

Die akute Pankreatitis zählt zu den häufigsten gastroenterologischen Erkrankungen. Die Inzidenz der Neuerkrankungen einer akuten Pankreatitis liegt zwischen 10 und 46/100 000 Einwohner. Somit sind 2% des klinischen Krankenguts betroffen. In den letzten Jahren wurde eine steigende Inzidenz beobachtet. Im klinischen Verlauf lassen sich für die akute Pankreatitis zwei Formen unterscheiden, deren Auftreten unabhängig von der Ätiologie der Erkrankung ist: die akute ödematös-interstitielle Pankreatitis (75–85%) mit einer Letalität < 1% und die akute hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis (15–25%) mit einer Letalität zwischen 10% und 24%. Beide Verlaufsformen können entweder zu einer Restitutio ad integrum führen oder in einer Defektheilung enden. Um eine adäquate Therapie der akuten Pankreatitis zu gewährleisten, ist es notwendig, Patienten stationär zu betreuen. Häufige Verlaufskontrollen des klinischen Befunds, der laborchemischen Verlaufparameter sowie der bildgebenden Befunde machen ein ambulantes Patientenmanagement nahezu unmöglich. Zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme ist es meist schwierig, zwischen der Mehrzahl der Patienten mit leichtem und unkompliziertem Verlauf (etwa 80%) und denjenigen Patienten mit einem schweren, durch zahlreiche Organkomplikationen belasteten Verlauf (etwa 20%) zu unterscheiden. Neben der klinischen Untersuchung durch einen erfahrenen Gastroenterologen oder Chirurgen ließen sich in der Vergangenheit verschiedene Parameter zur Beurteilung der Prognose identifizieren: Bei Patienten mit drei oder mehr Indikatoren für Organkomplikationen im Ranson-

*Herrn Prof. Dr. Dr.h.c. H.E. Bock zum 100. Geburtstag gewidmet.

¹Abteilung Gastroenterologie, Endokrinologie und Ernährungsmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.

Eingang des Manuskripts: 7. 10. 2003.
Annahme des Manuskripts: 7. 10. 2003.

oder Imrie-Score, bei klinischem Vorliegen einer extrapancreatischen Komplikation (z.B. respiratorische oder renale Insuffizienz) oder beim Nachweis von Pankreasnekrosen im kontrastmittelverstärkten CT kann häufig von einem komplizierten Verlauf ausgegangen werden [1]. Auch ein bis auf > 130 mg/l erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) kann mit einer Sensitivität von 85% auf einen komplizierten Verlauf hinweisen [2]. Kontrovers diskutiert wird aufgrund neuerer retrospektiver Studien die Bedeutung des Hämatokrits für die Beurteilung des Schweregrads bei akuter Pankreatitis. Ein Aufnahmegemäthematokrit von $> 44\%$ oder ein fehlender Abfall des Hämatokrits in den ersten 24 h der Therapie sagt mit einer Sicherheit von 96% bzw. 97% eine nekrotisierende Pankreatitis bzw. ein Organversagen voraus [3]. Hingegen zeigt eine Studie aus Lüneburg, dass der Hämatokritwert nicht unbedingt mit dem klinischen Verlauf korreliert, ein Normalwert jedoch einen hohen negativen Vorhersagewert für das Auftreten einer Pankreasnekrose aufweist [4]. Der erhöhte Hämatokrit ist Ausdruck der Hämkonzentration bei großem Flüssigkeitsverlust in das Retroperitoneum und die Bauchhöhle und erfordert eine sofortige adäquate Flüssigkeitssubstitution [4]. Als weiterer Parameter zur Diskriminierung des klinischen Verlaufs der akuten Pankreatitis wird Procalcitonin diskutiert. Durch alternatives Splicing des Propeptids von Calcitonin wird vermehrt „calcitonin-related peptide“ gebildet. Dies führt zu einer Vasodilatation der Gefäße mit Austritt von Flüssigkeit in den Extravasalraum. Die nachfolgende Hypovolämie ist ursächlich an der Entwicklung eines Multiorganversagens beteiligt. Induziert wird die Bildung von „calcitonin-related peptide“ durch erniedrigte Serumcalciumspiegel oder eine bakterielle Besiedelung. Kontrovers diskutiert wird, ob ein erhöhter Procalcitoninspiegel eine infizierte Pankreasnekrose oder einen schweren Verlauf der Pankreatitis voraussagt. Studien zur abschließenden Klärung dieser Fragestellung werden derzeit durchgeführt [5, 6]. Nicht endgültig geklärt werden konnte bisher die Bedeutung der proinflammatorischen Zytokine Interleukin-(IL)-6, IL-8, IL-18 und IL-2-Rezeptor.

pancreatitis are three or more indicators of organ failure in the Ranson or Imrie score, the development of extrapancreatic complications or the detection of pancreatic necrosis on contrast-enhanced CT scans. Elevated C-reactive protein (CRP) levels > 130 mg/l can predict a severe course of acute pancreatitis with a high sensitivity. The foundation of medical treatment in acute pancreatitis is the substitution of fluids to counteract hypovolemia. Furthermore, the relief of sometimes severe visceral pain has the highest priority. Infusion of procaine has been found to be ineffective for this purpose. The use of antibiotics should be restricted to patients with pancreatic necrosis. Enteral nutrition has no adverse effect compared to parenteral nutrition and is likely to be beneficial to the course of pancreatitis.

Key Words: Acute pancreatitis · Enteral nutrition · Antibiotic treatment · Prognostic factors · Volume substitution · Analgesic therapy

Med Klin 2003;98:744-9.
DOI 10.1007/s00063-003-1320-7

Wenn klinisch oder laborchemisch Unklarheit besteht, ob die Erkrankung bei einem Patienten einen leichten oder einen komplizierten Verlauf nimmt, sollte die Indikation zur Verlegung auf eine Intensivstation großzügig gestellt werden, da kausale Therapieansätze weiterhin fehlen und die Prognose einzig durch eine optimale supportive Therapie verbessert werden kann.

Nahrungskarenz oder enterale Ernährung?

Nahrungskarenz hat einen positiven Einfluss auf den Verlauf des paralytischen Ileus, der als Folge einer akuten Pankreatitis auftreten kann. Zudem empfinden viele Patienten die Nahrungskarenz subjektiv als Erleichterung für ihre Übelkeit, ihr Erbrechen und ihre Schmerzen. Auf den klinischen Verlauf oder die Prognose der akuten Pankreatitis selbst hat die Nahrungskarenz nach neueren Studien keinen positiven Einfluss. Vor allem die Vorstellung, dass durch Nahrungskarenz die Bauchspeicheldrüse „ruhig gestellt“ werden muss, gilt heute als obsolet. Sowohl in experimentellen als auch in klinischen Studien wurde überzeugend belegt, dass im Verlauf einer Pankreatitis die exokrine Sekretion blockiert ist und somit eine Hemmung der Sekretion als therapeutisches Prinzip sinnlos ist. Eine therapeutische Aufhebung der Sekretionsblockade bei der Pankreatitis wäre, zumindest aus pathophysiologischen Überlegungen,

ein vielversprechender Behandlungsansatz.

In acht prospektiven, randomisierten klinischen Studien [7-14] konnte inzwischen gezeigt werden, dass eine enterale Ernährung der parenteralen Ernährung bei akuter Pankreatitis wahrscheinlich überlegen ist. Die Gründe hierfür liegen nicht nur in den Kosten der parenteralen Ernährung (sechsmal so teuer wie die enterale Sondenernährung), sondern vor allem in den Komplikationen der parenteralen Ernährung. Neben der Gefahr einer zusätzlichen Infektionsquelle durch den zentralvenösen Katheter kommt es bei ausschließlich parenteraler Ernährung innerhalb weniger Tage zu einer Zottenatrophie im Darm, die dann eine bakterielle Translokation in die umliegenden parenchymatösen Organe erlaubt. Bei Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis siedeln sich die translozierten Bakterien bevorzugt in der Pankreasnekrose an und können eine der gefürchtetsten Komplikationen der Pankreatitis, die infizierte Nekrose oder den Pankreasabszess (s.u.), verursachen. Eine enterale Sondenernährung, die über eine tief liegende Dünndarmsonde oder nach neuesten Studien mit gleicher Effektivität auch über eine Magensonde verabreicht wird, wirkt der Translokation entgegen und hat sich als Alternative zur parenteralen Ernährung bewährt [7, 15]. Nicht bei allen Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis ist ein vollständiger Kalorienersatz über eine enterale Ernährungs- sonde möglich, und ein

ÜBERSICHT

ne intravenöse Substitution zur Verhinderung der Katabolie ist gelegentlich erforderlich. Dennoch sollten zusätzlich enterale Kalorien zur Verhinderung der Zottenatrophie im Darm verabreicht werden. Alle Zweifler an diesem Paradigmenwechsel in der Behandlung der akuten Pankreatitis – und davon gibt es noch viele – seien darauf hingewiesen, dass in keiner der Studien zur enteralen Ernährung bei akuter Pankreatitis ein klinisch relevanter Nachteil dieser Behandlungsmethode beschrieben wurde. Hingegen konnten Imrie et al. zeigen, dass die Rate an pulmonalen Komplikationen durch die enterale Ernährung signifikant reduziert wird [15].

Magensonde oder orale Kost?

Die Platzierung einer Magensonde ist nur zur Prophylaxe und Therapie eines paralytischen Ileus indiziert. Demgegenüber ist die Vorstellung, die Bauchspeicheldrüse durch Absaugen des Magensaftes ruhig zu stellen, aus den o.g. Gründen obsolet [16–19]. Die Indikation für diese von den meisten Patienten als sehr unangenehm empfundene Maßnahme ist daher streng zu stellen. Eine Dauerabsaugung des Magensaftes ist weder erforderlich noch sinnvoll. In einer randomisierten Studie zur Evaluation der enteralen Ernährung über eine Magensonde gegenüber der enteralen Ernährung über eine Duodenalsonde zeigten sich keine signifikanten Nachteile für eine Ernährung über eine Magensonde. Außerdem sei auf die Häufigkeit der Dislokation von endoskopisch gelegten nasojejunalen Sonden hingewiesen. Beim oralen Kostaufbau, der bei schmerzfreien Patienten möglichst frühzeitig erfolgen sollte, kann mit leicht verdaulicher Kost begonnen werden. Der Wert sog. Pankreasdiäten oder der abgestuften Pankreasschonkost ist nicht nur völlig unbewiesen, sie sind auch bei normal entwickeltem Geschmacksempfinden kaum genießbar. In Frankreich hat sich die prolongierte Nahrungskarenz für Patienten mit Pankreatitis nie klinisch durchgesetzt und wird nur bei schweren Verläufen therapeutisch erwogen.

Ulkus- und Gastritisprophylaxe

Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis, besonders unter intensivmedizinischer

Betreuung oder maschineller Beatmung, haben ein erhöhtes Risiko, ein Ulkus oder eine Gastritis zu entwickeln. Deshalb ist in den meisten Fällen eine medikamentöse Stressulcusprophylaxe sinnvoll. Hierbei haben sich Histamin-2-(H₂-)Antagonisten bewährt und sind zur Stressulcusprophylaxe zugelassen, während Antazida diesen Medikamenten gegenüber keinen Vorteil bieten. Bei nicht beatmeten Patienten, die orale Kost aufnehmen, ist eine Ulcusprophylaxe nicht indiziert. Bei beatmeten Patienten ist das Risiko einer bakteriellen Besiedelung des Magens im alkalischen Milieu zu berücksichtigen. Eine Titrierung des pH auf 3,5 hat sich als Kompromiss zwischen dem Risiko der Ulkusetstehung und dem einer Aspirationspneumonie bewährt. Hierfür können H₂-Antagonisten oder Protonenpumpenhemmer (Omeprazol, Pantoprazol) eingesetzt werden. Eine Zulassung von Protonenpumpenhemmern für die Stressulcusprophylaxe liegt trotz erwiesener Effektivität noch nicht vor.

Volumen- und Elektrolytsubstitution

Die entscheidende therapeutische Maßnahme bei der Behandlung der akuten Pankreatitis (und ebenso der häufigste Behandlungsfehler, wenn sie nicht erfolgt) ist die ausreichende Substitution des Flüssigkeitsverlusts. Patienten mit akuter Pankreatitis sequestrieren erhebliche Flüssigkeitsmengen vor allem in das Retroperitoneum, bei Vorliegen eines Ileus in das Darmlumen, die Pleurahöhle und die freie Bauchhöhle (pankreatogener Aszites). Im Normalfall kann ein Flüssigkeitsbedarf von mindestens 3–4 l/Tag angenommen werden, allerdings müssen in manchen Fällen > 10 l in 24 h substituiert werden. Eine Kontrolle des Flüssigkeitsbedarfs und der Substitution über den zentralvenösen Druck, die stündliche Urinausscheidung und den täglichen Hämatokrit ist in jedem Fall erforderlich. Als Richtwert für die Absenkung des Hämatokrits durch ausreichende Flüssigkeitssubstitution gelten 35%. Der zentralvenöse Druck sollte auf Werte um 8–12 cm Wassersäule angehoben werden. Unzureichender Ersatz des Flüssigkeitsverlusts hat eine Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet zur Folge, und hieraus kann eine Minderperfusion des Pankreas resultieren, was

zur Progression der akuten Pankreatitis beitragen würde. Manche Zentren sind deshalb auf dem Boden von tierexperimentell erhobenen Daten dazu übergegangen, anstelle von Elektrolyten kolloidale Lösungen (Dextran) zur Flüssigkeitssubstitution einzusetzen, unter der Vorstellung, dass damit die pankreatische Mikrozirkulation verbessert wird. Ob dieses Therapieprinzip der reinen Elektrolyt- und Flüssigkeitssubstitution überlegen ist, wird derzeit in einer klinischen Studie untersucht.

Analgetikatherapie

Patienten mit akuter Pankreatitis leiden oft unter stärksten viszeralen Schmerzen. Deshalb ist eine ausreichende Analgesie eines der wichtigsten und oft dringlichsten Behandlungsziele. Die nur im deutschsprachigen Raum verbreitete Dauerinfusion des Lokalanästhetikums Procainhydrochlorid (Novocain[®], 2 g/24 h) zur Schmerzbehandlung bei Pankreatitis ist weder durch Studien noch durch Fallberichte belegt. In einer klinischen Studie aus der Universitätsklinik Magdeburg wurde gezeigt, dass die Novocain[®]-Infusion für die Schmerzbehandlung bei akuter Pankreatitis völlig insuffizient und wirkungslos ist (Digestion, im Druck). Bei Patienten mit vorbestehender Reizleitungsverzögerung des Herzens ist sie auch kontraindiziert. Das Argument, dass Procain ein potenter Inhibitor der Phospholipase A₂ sei, scheint nach Auswertung verschiedener groß angelegter Studien zur Untersuchung von Breitenspektrumproteaseinhibitoren nicht schlagkräftig. Auch das Argument einer möglichen Kontraktion der Duodenalpapille durch Morphine und damit die Schaffung einer zusätzlichen Obstruktion für die Pankreassekretion ist nach heutigem Wissensstand obsolet. Wir wissen heute, dass dieser Effekt bei den meisten Analgetika dieser Gruppe nicht auftritt oder so gering ausgeprägt ist, dass er klinisch keine Rolle spielt. Einige morphinanaloge Analgetika werden mit Erfolg zur Schmerztherapie bei akuter Pankreatitis eingesetzt. Im angelsächsischen Sprachraum wird fast ausschließlich und mit gutem Erfolg Morphin zur Behandlung starker Schmerzen bei akuter Pankreatitis eingesetzt. Das in Deutschland aus betäubungsrechtlichen Gründen sehr gern verordnete Trama-

dol (Tramal[®]) führt nach persönlicher Erfahrung der Autoren bei Patienten mit akuter Pankreatitis häufig zu Übelkeit und Erbrechen, so dass sein Einsatz bei diesem Krankheitsbild nicht gerechtfertigt ist [20, 21].

Einige Zentren haben inzwischen gute Ergebnisse mit dem Einsatz der thorakalen Periduralanalgesie erzielt. Diese führt nicht nur zu rascher Schmerzfremheit der Patienten, sondern verhindert oder therapiert zusätzlich einen paralytischen Ileus. Voraussetzung für den Einsatz der Periduralanalgesie ist, dass der Patient weder analgosediert ist noch eine manifeste Gerinnungsstörung vorliegt [22, 23].

Antibiotikatherapie

Die Einstellung zur Behandlung der akuten Pankreatitis mit Antibiotika hat sich in den letzten Jahren mehrfach gewandelt. In neueren Studien wurde überzeugend gezeigt, dass eine generelle Antibiotikaphylaxe keine Vorteile bietet und nur zur Selektion resistenter Erreger beiträgt. Demgegenüber sollen Patienten mit nachgewiesener Pankreasnekrose von einer Antibiotikabehandlung profitieren. Die Frage einer prophylaktischen Antibiotikagabe bei akuter Pankreatitis ist somit noch nicht mit letzter Sicherheit entschieden, und weitere multizentrische Studien, die Patienten mit leichtem und unkompliziertem Verlauf ausschließen, sind erforderlich. Bis zum Vorliegen eindeutiger Daten ist eine prophylaktische Antibiose nur bei Patienten mit Komplikationen, mit eindeutig nachgewiesener Pankreasnekrose oder mit biliärer Obstruktion indiziert. Bei ödematöser Pankreatitis ist die Gabe von Antibiotika aus den genannten Gründen nicht zu rechtfertigen. An unserer Klinik werden alle Patienten mit nachgewiesener Pankreasnekrose antibiotisch behandelt, um eine bakterielle Besiedelung der Nekrose und damit die Entwicklung eines Pankreasabszesses zu verhindern.

Bei Verdacht auf eine infizierte Pankreasnekrose (25–72% der Nekrosen sind je nach Intervall der Erkrankung infiziert) oder einen Pankreasabszess muss in jedem Fall antibiotisch behandelt werden. Zur Sicherung des klinischen Verdachts sowie zur bakteriologischen Untersuchung und Resistenzbe-

stimmung muss eine (meist sonographisch gezielte) Feinnadelpunktion erfolgen. Besondere Bedeutung kommt der Auswahl des Antibiotikums zu. Neben dem Resistenzverhalten der Erreger müssen ausreichende Gewebekonzentrationen des Antibiotikums im Pankreas selbst erreicht werden können. Dies ist bei Aminoglykosiden beispielsweise nicht gewährleistet, während sich sowohl Carbapeneme als auch die Kombination von Chinolonen mit Metronidazol bewährt haben. Bei einem septischen Krankheitsverlauf müssen neben der infizierten Nekrose auch eine Cholangitis, Peritonitis oder Pneumonie als Ursache berücksichtigt werden, eine entsprechende Kulturgewinnung muss erfolgen [24–26]. Durch den in der Praxis häufig unreflektierten Einsatz breiter Antibiotikaregime vor einer Erregerdiagnostik wird die Pilzbesiedelung begünstigt. Studien an Resektionspräparaten bei akuter nekrotisierender Pankreatitis weisen in 20% der Fälle eine Pilzbesiedelung des Resektionspräparats mit synchronem positivem Nachweis im Blut nach [27]. Es besteht somit eine therapiepflichtige Pilzsepsis. Randomisierte Studien zur Auswahl des Antimykotikums oder zur prophylaktischen Therapie liegen bisher nicht vor. Dies gilt ebenso für die Untersuchung der Gewebegängigkeit der einzelnen Wirkstoffe.

Endoskopische Papillotomie

Bei den bildgebenden Verfahren zur Diagnosestellung der akuten Pankreatitis spielt die endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) keine Rolle. Ihre herausragende Bedeutung bei diesem Krankheitsbild liegt in der Möglichkeit, den wichtigsten auslösenden Faktor der akuten Pankreatitis, die Abflussstörung des Pankreassekrets, zu diagnostizieren und gleichzeitig zu beseitigen. In den allermeisten Fällen handelt es sich hierbei um Gallenwegskonkremente, aber auch Parasiten und anatomische Passagehindernisse können eine Pankreatitis verursachen. Es kann heute als erwiesen gelten, dass die Entfernung eines Gallengangsteins mittels endoskopischer Papillotomie einen eindeutig positiven Effekt auf den klinischen Verlauf der schweren akuten Pankreatitis hat, auch wenn dieser Effekt zumindest teilweise der Behe-

bung oder Verhinderung der oft begleitenden Cholangitis zuzuschreiben ist. Somit ist beim Vorliegen einer schweren biliären Pankreatitis (im Gegensatz zur alkoholinduzierten Form) die Indikation zur diagnostischen endoskopisch-retrograden Cholangiographie (ERC) gegeben. Hierbei können für den Nachweis der biliären Genese sowohl laborchemische als auch bildgebende Verfahren herangezogen werden. Üblicherweise werden Gallensteine oder Sludge in der Gallenblase, der für einen Großteil der früher als idiopathisch bezeichneten Episoden von Pankreatitis verantwortlich ist, mittels Ultraschall dargestellt. Nach heutiger Auffassung muss davon ausgegangen werden, dass zum Nachweis einer biliären Pankreatitis und als Grundlage für die Entscheidung zur ERC der Nachweis von Konkrementen in der Gallenblase ausreicht und ein Nachweis von Konkrementen im Gallengang nicht erforderlich ist. Die Sensitivität zum Nachweis von intraduktalen Konkrementen im Ductus choledochus mittels transabdomineller Sonographie ist zum einen technisch durch Darmgasüberlagerung erheblich limitiert, zum anderen aber auch sehr stark vom Untersucher abhängig. Die Darstellung des Pankreasgangs im Rahmen der Endoskopie wird bei der akuten Pankreatitis vermieden, hat aber, falls sie versehentlich erfolgt, keinen negativen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung.

Bei Nachweis von Konkrementen oder Sludge im Ductus choledochus oder vor der Papille ist die Indikation zur endoskopischen Papillotomie eindeutig. Trotz einer Komplikationsrate von 6–9% ist der positive Effekt einer zügigen Papillotomie und Steinextraktion (möglichst in den ersten 24 h nach Aufnahme) für die Prognose einer schweren Pankreatitis als so hoch anzusehen, dass man selbst bei nicht eindeutigem Steinnachweis heute papillotomieren würde. Ist der auslösende Gallenstein bereits in den Darm abgegangen und lassen sich die Gallenwege sicher steinfrei darstellen, besteht dagegen keine Indikation zur Notfallpapillotomie. Zwar liegt üblicherweise nach dem Steinabgang noch eine relative Stenose im Bereich des Sphinkters vor, diese rechtfertigt aber nach heutiger Erkenntnis keine therapeutische Papillotomie. Nach einer neueren Multicen-

ÜBERSICHT

terstudie aus Deutschland profitieren nur Patienten mit eindeutiger Cholestase (Bilirubin im Serum > 5 mg/dl) von einer notfallmäßigen ERC [28–31].

Obsoletere kausale Therapieansätze**Hemmung proteolytischer Enzyme**

Die Annahme, dass es sich bei der akuten Pankreatitis um eine Selbstverdauung der Bauchspeicheldrüse durch ihre eigenen, physiologischerweise inaktiven Proteasen handelt, legt eine intrapankreatische Hemmung der Verdauungsproteasen als vielversprechendes therapeutisches Prinzip nahe. Nach zahlreichen positiven tierexperimentellen Studien, die belegen, dass niedermolekulare Proteaseinhibitoren eine akute Pankreatitis verhindern können, wurden zwei multizentrische klinische Studien [32, 33] durchgeführt. In beiden Untersuchungen konnte kein überzeugender therapeutischer Effekt bei der Behandlung der akuten Pankreatitis gezeigt werden. Der Grund für das Versagen dieser auf pathophysiologischen Prinzipien basierenden Therapie liegt wahrscheinlich darin, dass eine Proteasehemmung nach Einsetzen der Pankreatitis zu spät begonnen wird und entweder die minderperfundierte Organareale nicht mehr in ausreichendem Maße erreicht oder eine bereits manifeste Nekrose nicht mehr positiv beeinflusst. In Tiermodellen wurde überwiegend durch prophylaktische Gabe ein positiver Effekt erzielt.

Hemmung der Pankreassekretion

Die Hemmung der exokrinen Pankreassekretion – oder die „Ruhigstellung der Bauchspeicheldrüse“ – wurde ebenso lange als vielversprechendes Therapieprinzip angesehen. Heute wissen wir aus experimentellen und klinischen Studien, dass im Verlauf der akuten Pankreatitis die exokrine Sekretion des Pankreas weitgehend blockiert ist und gerade die Blockade der Pankreassekretion als auslösender Mechanismus der akuten Pankreatitis angesehen werden muss. Somit ist es nicht überraschend, dass klinische Studien, die den Effekt einer Hemmung der Pankreassekretion auf die Pankreatitis untersucht haben, keinen therapeutischen Nutzen belegen konnten. Unter der Vorstel-

lung, dass eine Blockade der Sekretion ein allen bisher untersuchten Modellen der Pankreatitis gemeinsames pathophysiologisches Prinzip darstellt, wäre eine Wiederherstellung der exokrinen Funktion des Pankreas ein denkbarer Therapieansatz. Die einzigen Versuche in diese Richtung wurden mit Sekretin unternommen, welches beim Menschen allerdings nur die Wasser- und Elektrolytsekretion beeinflusst und vermutlich deshalb keinen positiven Effekt bei der experimentellen Behandlung der akuten Pankreatitis gezeigt hat.

Immunmodulatorische Therapie bei akuter Pankreatitis

Ein Beispiel für den Versuch eines kausalen Therapieansatzes bei akuter Pankreatitis ist die Gabe eines Antagonisten für den plättchenaktivierenden Faktor (PAF). PAF vermittelt in der akuten Caerulein-induzierten Pankreatitis die Einwanderung von Neutrophilen. Die Infusion von Antineutrophilenserum oder einem PAF-Antagonisten führte in tierexperimentellen Studien zur Blockade der Leukozyteneinwanderung, verbunden mit einem Abfall der Apoptoserate [34]. Die systemische Entzündungsreaktion der akuten Pankreatitis wurde durch die Gabe eines PAF-Antagonisten signifikant reduziert [35]. Lexipafant, ein PAF-Antagonist, wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Doppelblindstudie an 290 Patienten mit akuter Pankreatitis (APACHE-II-Score > 6) untersucht. Die Gabe von Lexipafant in einer Dosierung von 100 mg/24 h intravenös über 7 Tage hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines Multiorganversagens. Die Antagonisierung von PAF allein reichte zur Verhinderung eines SIRS („systemic inflammatory response syndrome“) bei schwerer akuter Pankreatitis nicht aus. In einer retrospektiven Analyse fand sich als Ursache für die Unwirksamkeit dieser Therapie, dass der überwiegende Teil der Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns bereits an einem Organversagen litt. Um eine wirksame immunmodulatorische Therapie zu erreichen, müsste die Gabe prophylaktisch oder aber zu einem sehr frühen Zeitpunkt erfolgen. Nur ein Bruchteil der Patienten mit akuter Pankreatitis, die in ein Zentrum der

Primärversorgung aufgenommen werden, kommen für eine solche Therapie in Frage [36].

Literatur

- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, et al. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331–6.
- Buchler M, Malfertheiner P, Schoetensack C, et al. Value of biochemical and imaging procedures for the diagnosis of acute pancreatitis – results of a prospective clinical study. *Z Gastroenterol* 1986;24:100–9.
- Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000;20:367–72.
- Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2081–5.
- Rau B, Steinbach G, Gansauge F, et al. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997;41:832–40.
- Muller CA, Uhl W, Printzen G, et al. Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Gut* 2000;46:233–8.
- Eatock FC, Brombacher GD, Steven A, et al. Nasogastric feeding in severe acute pancreatitis may be practical and safe. *Int J Pancreatol* 2000;28:23–9.
- Powell JJ, Murchison JT, Fearon KC, et al. Randomized controlled trial of the effect of early enteral nutrition on markers of the inflammatory response in predicted severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2000;87:1375–81.
- Pupelis G, Selga G, Austrums E, et al. Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis. *Nutrition* 2001;17:91–4.
- Windsor AC, Kanwar S, Li AG, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998;42:431–5.
- Karamitsos N, Saltzman JR. Enteral nutrition in acute pancreatitis. *Nutr Rev* 1997;55:279–82.
- McClave SA, Greene LM, Snider HL, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:14–20.
- Sax HC, Warner BW, Talamini MA, et al. Early total parenteral nutrition in acute pancreatitis: lack of beneficial effects. *Am J Surg* 1987;153:117–24.
- Olah A, Pardavi G, Belagy T, et al. Early nasogastric feeding in acute pancreatitis is associated with a lower complication rate. *Nutrition* 2002;18:259–62.
- Imrie CW, Carter CR, McKay CJ. Enteral and parenteral nutrition in acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:391–7.
- Naeije R, Salingret E, Clumeck N, et al. Is nasogastric suction necessary in acute pancreatitis? *Br Med J* 1978;2:659–60.
- Field BE, Hepner GW, Shabot MM, et al. Nasogastric suction in alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1979;24:339–44.
- Fuller RK, Loveland JP, Frankel MH. An evaluation of the efficacy of nasogastric suction treatment in alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1981;75:349–53.
- Sarr MG, Sanfey H, Cameron JL. Prospective, randomized trial of nasogastric suction in patients with acute pancreatitis. *Surgery* 1986;100:500–4.
- Jakobs R, Adamek MU, Bubnoff AC von, et al. Buprenorphine or procaine for pain relief in acute pancreatitis. A prospective randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1319–23.
- Staritz M. Pharmacology of the sphincter of Oddi. *Endoscopy* 1988;20:Suppl 1:171–4.

22. Niesel HC, Klimpel L, Kaiser H, et al. Epidural blockade for analgesia and treatment of acute pancreatitis. *Reg Anesth* 1991;14:97–100.
23. Bernhardt A, Kortgen A, Niesel HC, et al. Using epidural anesthesia in patients with acute pancreatitis – prospective study of 121 patients. *Anaesthesiol Reanim* 2002;27:16–22.
24. Gerzof SG, Robbins AH, Johnson WC, et al. Percutaneous catheter drainage of abdominal abscesses: a five-year experience. *N Engl J Med* 1981;305:653–7.
25. Beger HG, Bittner R, Block S, et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986;91:433–8.
26. Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 1998;2:496–503.
27. Farkas G, Marton J, Mandi Y, et al. Progress in the management and treatment of infected pancreatic necrosis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998;228:31–7.
28. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, et al. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1998;2:979–83.
29. Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R, et al. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997;336:237–42.
30. Fan ST, Lai EC, Mok FP, et al. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993;328:228–32.
31. Nowak A, Nowakowska-Dutawa E, Rybicka J. Patency of the Santorini duct and acute biliary pancreatitis. A prospective ERCP study. *Endoscopy* 1990;22:124–6.
32. Cavallini G, Tittobello A, Frulloni L et al. Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gabexate in digestive endoscopy – Italian Group. *N Engl J Med* 1996;335:919–23.
33. Berling R, Genell S, Ohlsson K. High-dose intraperitoneal aprotinin treatment of acute severe pancreatitis: a double-blind randomized multi-center trial. *J Gastroenterol* 1994;29:479–85.
34. Sandoval D, Gukovskaya A, Reavey P, et al. The role of neutrophils and platelet-activating factor in mediating experimental pancreatitis. *Gastroenterology* 1996;111:1081–91.
35. Lane JS, Todd KE, Gloor B, et al. Platelet activating factor antagonism reduces the systemic inflammatory response in a murine model of acute pancreatitis. *J Surg Res* 2001;99:365–70.
36. Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, 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;48:62–9.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. Markus M. Lerch

Abteilung Gastroenterologie,

Endokrinologie

und Ernährungsmedizin

Klinikum der Ernst-Moritz-Arndt-

Universität Greifswald

Friedrich-Loeffler-Straße 23a

17487 Greifswald

Telefon (+49/3834) 86-7230

Fax -7234

E-Mail: lerch@uni-greifswald.de