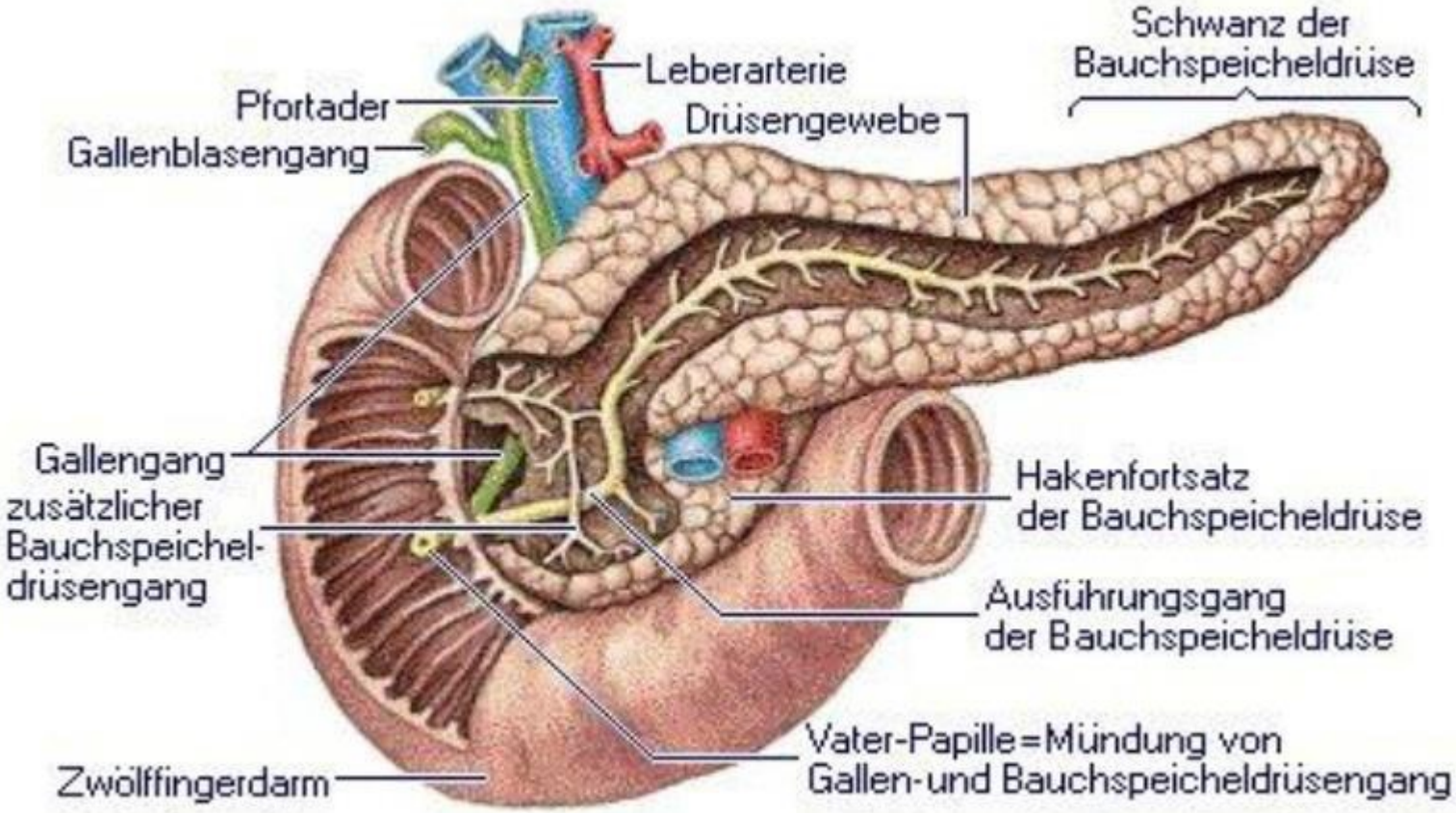
(Intensiv-) Therapie bei akuter Pankreatitis

Stocker Reto

Zürich

Einführung


Schwanz der
Bauchspeicheldrüse
Leberarterie
Pfortader
Drüsengewebe
Gallenblasengang
Gallengang
zusätzlicher
Bauchspeichel-
drüsengang
Hakenfortsatz
der Bauchspeicheldrüse
Ausführungsgang
der Bauchspeicheldrüse
Vater-Papille = Mündung von
Gallen- und Bauchspeicheldrüsengang
Zwölffingerdarm

Einführung

- Akute Entzündung des Pankreas
- Meist selbstlimitierend
- In ca. 15% schwere(re) Form der Erkrankung

Einführung: Akute Pankreatitis (AP)

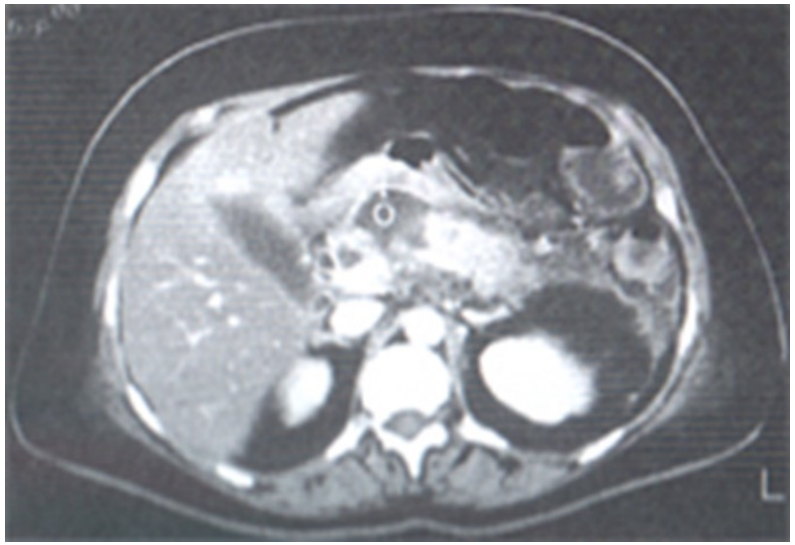
- Inzidenz in Westeuropa ca. 30 Fälle pro 100000 Einwohner und Jahr für das Erstereignis einer akuten Pankreatitis
- 75- 80% aller Fälle im westlichen Kulturkreis sind biliär oder alkoholtoxisch verursacht, 10% idiopathisch
  - Hyperkalzämie, Hypertriglyceridämie
  - Tumor (zystisch)
  - Medikamentös
  - Hereditäre Pankreatitis, Pancreas divisum,
  - Dysfunktion SphinkterOddi

Einführung

Diagnose

Abdominalschmerz	1
Serumamylase > 5 x oberer Normalwert	2
Amylase u. Lipase erhöht	2
CT/US: wahrscheinliche Zeichen	1
CT/US: sichere Zeichen	2
Pathologie (intra-op., Autopsie)	3

Diagnose, wenn Score ≥ 3



Leitsymptome

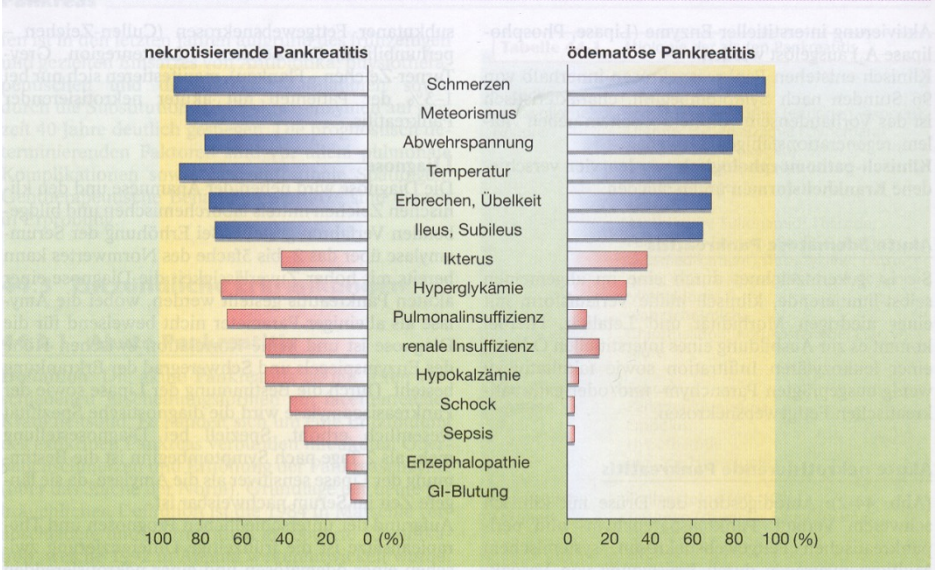
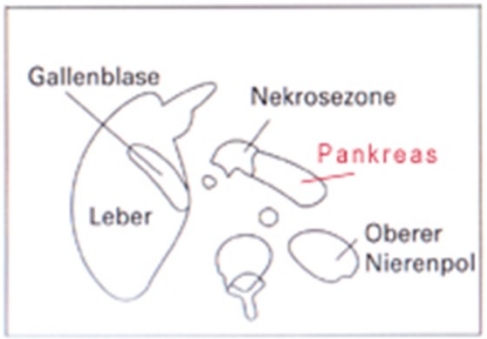


Abb. 44-3 Leitsymptome der akuten Pankreatitis (aus: Büchler/Uhl/Malfertheiner: Pankreaserkrankungen, S. Karger AG Basel, 1996).



Einführung

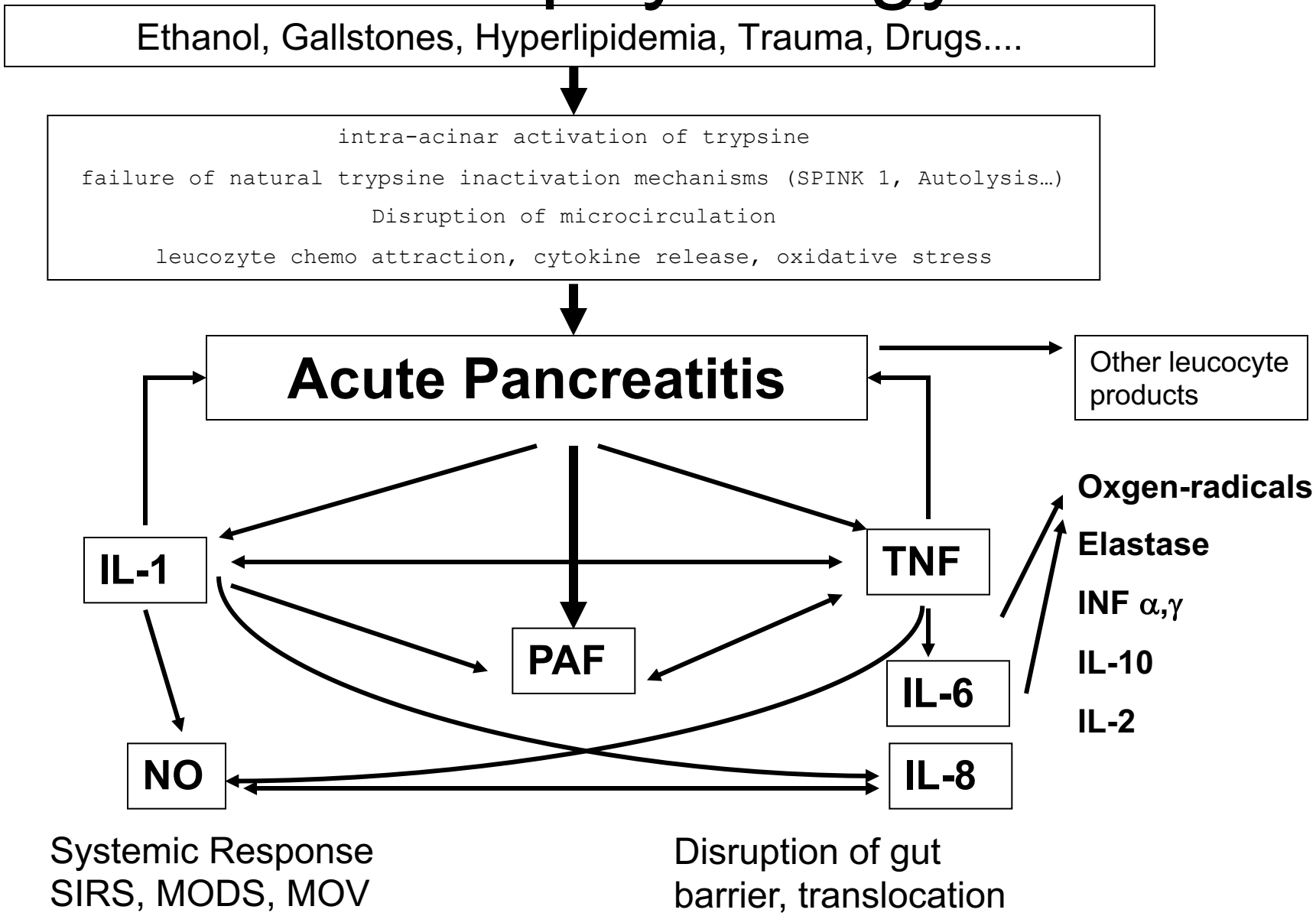
- **Frühe Warnzeichen**
  - Enzephalopathie
  - Dyspnoe/Hypoxämie
  - Tachykardie/Hypotension
  - erhöhter Hämatokrit
  - Oligurie/Azotämie

Einführung

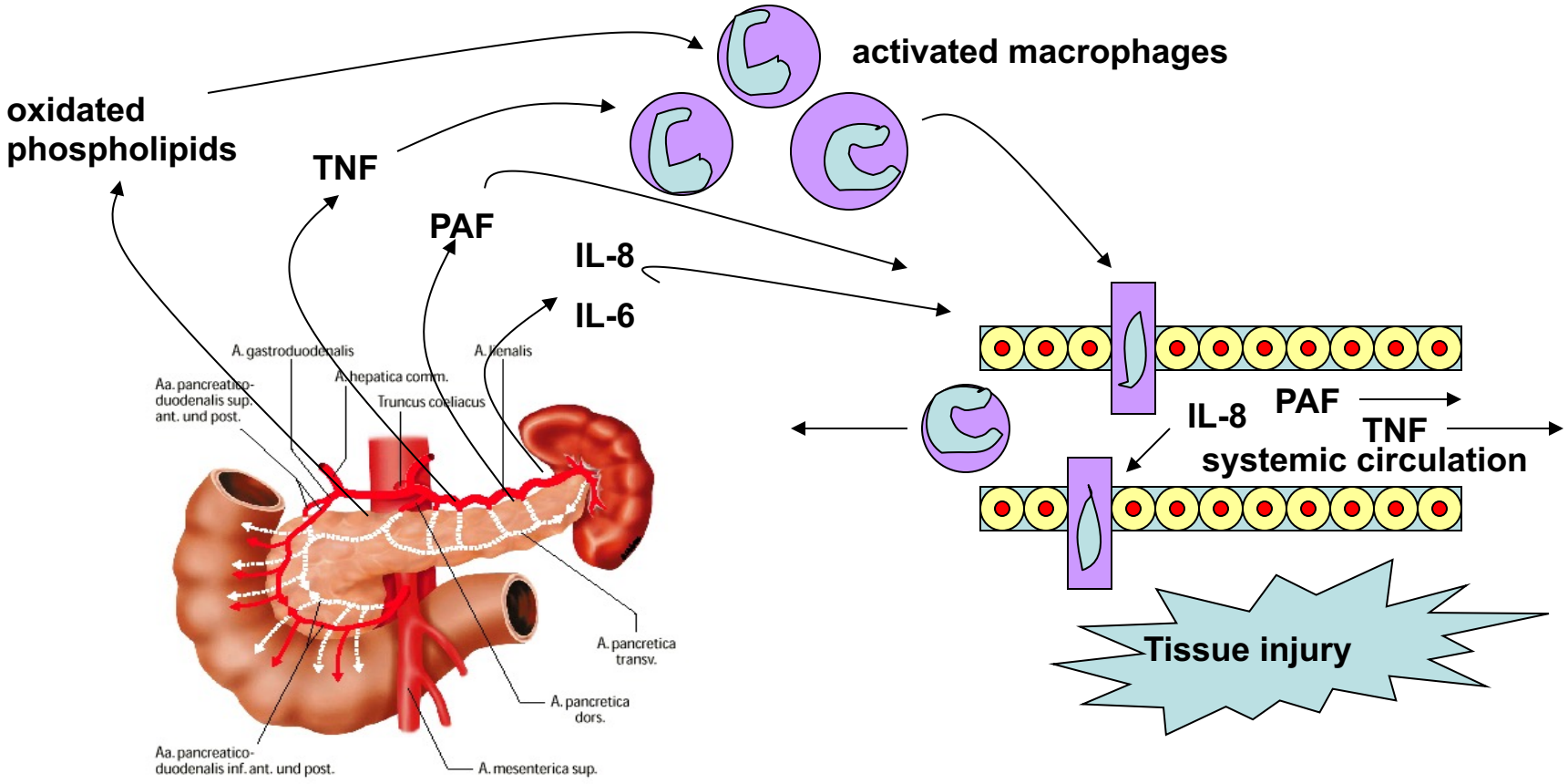
- Beträchtliche Mortalität bei schweren AP trotz besserer Kenntnisse und besserer Intensivbe-handlung
- In letzten Jahren sind viele der früheren Standardtherapie wegen schlechterem Outcome verlassen worden

Pathophysiologie

Pathophysiology



Pathophysiologie



Link between pancreatic inflammation and systemic tissue injury

Lokale Komplikationen bei akuter Pankreatitis

Früh	Spät
Akute Flüssigkeitskollektion	Pseudozyste
Akute Kollektion mit Nekrosen	Walled off Necrosis = Organnekrose mit darstellbarer Wand

Darmnekrose, Milzvenenthrombose, Magenentleerungsstörung

Systemische Komplikationen bei schwerer AP

- Nierenversagen
- Kreislaufversagen
- Respiratorische Insuffizienz
- Verschlechterung einer vorbestehenden Erkrankung, durch AP

Klassifizierung

Determinant-Based Severity Classification (DBSC),

Determinant	Mild	Moderate abstract	Severe	Critical
	Both criteria present	One or two criteria present	Either one criterion	Both criteria present
Local	No necrosis	Sterile necrosis	Infected necrosis	Infected necrosis
Systemic	No organ dysfunction	Transient (<48 h) organ dysfunction	Persistent (>48 h) organ dysfunction	Persistent (>48 h) organ dysfunction

Data from [1•].

Basierend auf dem Konzept, dass Determinanten des Outcomes zur Klassifizierung verwendet werden sollten => 4-Level Klassifikation ebenfalls mit Kategorie *Moderate Pancreatitis*

SOFA score	0	1	2	3	4
Respirationa PaO_2/FIO_2 (mm Hg) SaO_2/FIO_2	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulation Platelets $10^3/mm^3$	>150	<150	<100	<50	<20
Liver Bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
Cardiovascular[b] Hypotension	No hypotension	MAP <70	Dopamine </=5 or dobutamine (any)	Dopamine >5 or norepinephrine </=0.1	Dopamine >15 or norepinephrine >0.1
CNS Glasgow Coma Score	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinine (mg/dL) or urine output (mL/d)	<1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 or <500	>5.0 or <200

Zwei wichtige Determinanten

- **Systemische Determinante**: “distant organ failure”
- **Lokale Determinante**: Nekrose von Pankreasgewebe oder peripankreatischem Gewebe

Organ Dysfunction (CV, respiratorisch und renal)

- Score > 2 on **S**equential **O**rgan **F**ailure **A**ssessment Score

© 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins. Published by Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Determinanten der Mortalitätsprädiktion

Determinaten der Mortalität

- Infektion
- Organversagen
- Kombination der beiden hat höchsten Impact

Petrov MS, et al. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. Gastroenterology **2010**; 139:813–820

- Fortgeschrittenes Alter
- Bakteriämie
- Pancreasnekrose
- Persistent Organ Failure [odds ratio (OR) 16.72]

Guo Q, et al. The role of organ failure and infection in necrotizing pancreatitis: a prospective study. Ann Surg **2013**

- Frühe Chirurgie
- Sterile Gewebekulturen

Busquets J, et al. Factors influencing mortality in patients undergoing surgery for acute pancreatitis: importance of peripancreatic tissue and fluid infection. Pancreas **2013**; 42:285–292

Prädiktion bei akuter Pankreatitis

- C-reaktives Protein (CRP)
  - CRP 48 h nach Spitalaufnahme (z.B. > 120 mg/dl)
    - Gute diskriminative Power für Entwicklung von Pankreasinfektionen und Spitalmortalität (area under ROC 0.77 bzw. 0.79)
      - Komplikationen treten nicht früh auf
      - Frühes Management und Risiken eher durch klinisches Erscheinungsbild als durch Laborbefunde determiniert

Cardoso FS, et al. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cut-off points. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013; 25:784–789

Prädiktion bei akuter Pankreatitis

- Harnstoff (Blood Urea Nitrogen; BUN)
  - Erhöhte BUN (>20 mg/dl) bei Eintritt und jeder Anstieg während Aufenthalt ist mit 4.6 und 4.3-fachen Erhöhung der Mortalität assoziiert
    - Prädiktion vergleichbar mit anderen Scoringsystemen [z.B. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score] ist aber einfacher anzuwenden und steht bereits bei Eintritt zur Verfügung

Wu BU, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. Arch Intern Med 2011; 171:669–676

Intensivbehandlung bei Akuter Pankreatitis

Flüssigkeits-/Volumenersatz: Strategie

- “Fluid Resuscitation” war immer Hauptpfeiler der Therapie
  - Traditionell angewandte sehr liberale Fluidresuscitation
    - Beeinträchtigt pankreatische Mikrozirkulation
    - Flüssigkeitsüberladung beeinträchtigt zusätzlich pankreatische Gewebeperfusion => Verstärkung von Nekrosen
  - Umgekehrt: schlechter Outcome, erhöhte Mortalität und mehr Nekrosen bei Patienten mit Hämokonzentration
    - Nekrotisierende Pankreatitis bei allen Patienten mit inadäquater Flüssigkeitszufuhr und steigendem Hämatokrit nach 24 h

Brown A, Baillargeon J-D, Hughes MD, et al. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? Pancreatology. 2002;2:104–7

Flüssigkeits-/Volumenersatz: Strategie

- Weniger aggressive Flüssigkeitstherapie verschlechter Outcome nicht
- Gabe von hohen Flüssigkeitsmengen mit schlechterem Outcome assoziiert

de-Madaria E, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. Am J Gastroenterol 2011; 106:1843–1850

Kuwabara K, et al. Early crystalloid fluid volume management in acute pancreatitis: association with mortality and organ failure. Pancreatology 2011; 11:351–361

Flüssigkeits-/Volumenersatz: Endpunkte

- Von grösster Wichtigkeit aber wenig untersucht. Meiste Studien fokussierten auf Hämodynamik

Haydock MD, et al. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. Ann Surg 2013; 257:182–188

  - Reduzierte Stroke Volume Variation in Tiermodell führte zu reduzierter Mortalität; bis heute keine Bestätigung in Studie am Menschen

Trepte CJ, et al. The impact of early goal-directed fluid management on survival in an experimental model of severe acute pancreatitis. Intensive Care Med 2013; 39:717–726

  - BUN als “Resuscitation Endpoint” erwies sich nicht als überlegene Strategie

Wu BU, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 97: 10-717.e1

Antibiotikaprophylaxe bei Akuter Pankreatitis

- Sehr verbreitet angewendet in 1980er und 1990er Jahren, nachdem grössere Zahl von kleinen, ungeblindeten Studien Benefit suggerierten

Isenmann R, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. Gastroenterology 2004; 126:997–1004

- Zwei grosse RCTs (2004, 2007) konnten diese Resultate jedoch nicht replizieren

De Waele JJ. Use of antibiotics in severe acute pancreatitis. Expert Rev Anti Infect Ther 2010; 8:317–324

Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann Surg 2007; 245:674–683

- Seit da keine neue überzeugende Evidenz, welche diese Praxis unterstützt
- Antibiotika sollten deshalb ausschliesslich für Patienten reserviert werden, welche etablierte Infektion aufweisen

Antibiotikatherapie bei Akuter Pankreatitis

- Infektionen
  - Typischerweise spät im Verlauf der Krankheit
    - Z.B. nach einem Median von 26 Tagen
  - Typischerweise verursacht durch nosokomiale Keime
  - Empirische Antibiose sollte enterische Keime abdecken (G+ und Gram-, aerobe und anaerobe Mikroorganismen und Pilze), da Translokation wahrscheinlich Infektionsroute der Pankreasnekrose ist

Besselink MG, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. Br J Surg 2009; 96:267–273

Antibiotikatherapie bei Akuter Pankreatitis

- Infektionen
  - Vorhergegangene, unnötige und prolongierte Antibiotikaexposistion kann multiresistente Keime selektionieren
  - Antibiotika sollten bei schwerer AP mit grosser Vorsicht angewendet werden, da Verlauf oft langwierig und mehrer Zyklen erforderlich werden können, wenn einmal eine Infektion aufgetreten ist

De Waele JJ, et al. Emergence of antibiotic resistance in infected pancreatic necrosis. Arch Surg 2004; 139:1371–1375

Antibiotikatherapie bei Akuter Pankreatitis

- “Source Control” ist gleich wichtig
  - Gabe von Antibiotika ohne “Source Control” ist ineffektiv

Ernährung

- Milde AP
  - Normaldiät nach Eintritt
  - Wenn Patienten orale Diät nicht tolerieren können (Abdominal-schmerzen, Nausea, Vomitus oder Ileus) sollen sie Kostaufbau je nach Toleranz selbst vornehmen (NPO via Trinken bis zu vollem Kostaufbau)
- Schwere AP
  - EN ist TPN vozuziehen
  - EN sollte so früh wie möglich nach Eintritt sicher aber innerhalb von 48 Stunden begonnen werden
  - Naso-Jejunalsonde ist nasogastrischer Sonde im Allgemeinen nicht überlegen
    - Beginn EN nicht wegen Einlage einer Nasojejunalsonde verzögern

Greenberg JA et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis Can J Surg. 2016; 59: 128–140

Petrov MS, Correia MI, Windsor JA. Nasogastric tube feeding in predicted severe acute pancreatitis. A systematic review of the literature to determine safety and tolerance.JOP. 2008 Jul 10; 9(4):440-8.

Pain Control

- Wichtiger Teil der supportiven Therapie einer AP
  - Beim Fehlen patientenspezifischer Kontraindikationen wird multimodales Analgesieregimen (inkl. Opioide, NSAR, Acetaminophen, ggf. Lidocain und low-dose Ketamin) empfohlen

Ona X, et al. Opioids for acute pancreatitis pain. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (7):CD009179.

Intra-Abdominal Hypertension (IAH) und Abdominal Compartment Syndrome (ACS)

- Schwere AP hat hohes Risiko für IAH => Messen!
  - Inzidenz 60 - 85%
  - Primär (intra-abdominale Ursache) und sekundär (z.B. Flüssigkeitsüberladung, Oedeme)

De Waele JJ, Leppaniemi AK. Intra-abdominal hypertension in acute pancreatitis. World J Surg 2009; 33:1128–1133

  - Multiple Faktoren können dazu beitragen
    - Inflammatorische retroperitoneale Prozesse begünstigt durch Ascites oder Ileus
    - Vigorose Flüssigkeitszufuhr beschleunigt Entwicklung eines ACS als Endprodukt der IAH, charakterisiert durch schwere Organdyfunktion (bevorzugterweise repiratorisch, CV, renal)
    - “Resuscitation” mit NaCl 0.9% allein => höherer IAP und mehr ACS im Vergleich zur Kombination von Kolloiden und Kristalloiden

Zhao G, Zhang JG, Wu HS, et al. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2013; 19:2044–2052.

IAH und ACS
nicht-operatives Management

- Mehrere nicht operative Massnahmen zur Reduktion einer IAH
  - Nasogastrische Sonde bei gastraler Distension (Magenausgangs-obstruktion, Gastroparese)
  - Perkutane Drainage (PCD) bei Patienten mit Ascites
  - “Restriktive” Flüssigkeitsgabe
    - Assoziiert mit tieferem IAP und tieferer Inzidenz eines ACS

Kirkpatrick AW, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intensive Care Med 2013; 39:1190–1206

Mao EQ, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. Chin Med J (Engl) 2009; 122:169–173

- Wenn konservative Massnahmen versagen und IAH als wesentlichen Faktor von Organdysfunktion / -versagen beurteilt wird, muss chirurgische Dekompression erwogen werden

Lokales Management von Pankreasnekrosen

- Verschiedene neuere Studien bestätigen, dass weniger aggressives operatives Vorgehen mit besserem Outcome vergesellschaftet ist
- Prinzipien des Mangements zu Behandlung von pankreatischen Nekrosen (nicht Flüssigkeitskollektionen oder Pseudozysten)

1. Verlegung in Zentrum mit grosser Erfahrung welches über interventionelle Radiologie, Endoskopie und Chirurgie verfügt
2. Sofern indiziert, Beginn mit perkutaner, ggf. endoskopisch-transgastrischer Drainage als first-line Strategie
3. Keine Verzögerung von Interventionen sofern diese indiziert sind
4. Vermeide frühe Chirurgie wenn immer möglich

Lokales Management von Pankreasnekrosen

- Pankreatische Nekrose *per se* ist keine Indikation für Intervention ausser Feinnadelaspiration (Ausschluss / Nachweis einer Infektion in pankreatischer oder peripankreatischer Nekrosezone)

De Waele JJ. Rational use of antimicrobials in patients with severe acute pancreatitis. Semin Respir Crit Care Med 2011; 32:174–180

  - 4 wichtige Gründe zum “Sampling”:
    - Erlaubt Diagnose einer infizierten Nekrose => erfordert antibiotische Therapie
    - Erlaubt Identifikation des/der ursächlichen Erreger(s)
    - Erlaubt Deeskalation nach empirischem Beginn mit Breitspektrumantibiose
    - Kann Detektion von resistenten Keimen erlauben (bei Pankreasnekrosen häufig zu finden)

De Waele JJ, et al. Emergence of antibiotic resistance in infected pancreatic necrosis. Arch Surg 2004; 139:1371–1375

  - Samples müssen im Labor direkt untersucht ***und*** kultiviert werden
    - Direkte Untersuchung => dirigiert empirische Therapie, Kultur erlaubt gezielte Therapie

Perkutane Drainage (PCD)

- 1998 erstmals beschrieben, in Folge zunehmend angewendet

Freeny PC, et al. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. AJR Am J Roentgenol 1998; 170:969–975

- Reduktion von schweren Komplikationen oder Tod durch minimal-invasiven “step-up approach”, im Vergleich zur offenen Nekrosektomie bei nekrotisierender Pankratitis mit infizierter Nekrose

van Santvoort HC, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. The PANTER study. N Engl J Med 2010; 362:1491–1502.

- PCD resultierte in Sepsiskontrolle in beinahe 2/3 der Patienten, und vermied offene Nekrosektomie trotz Infektion bei der Mehrzahl der Patienten
- Schwere der Erkrankung bei erster PCD, (APACHE II score), Anzahl isolierter Bakterien und Gallensteinerkrankung waren prädiktiv für den Bedarf an nachfolgender Chirurgie und Outcome

Babu RY, Gupta R, Kang M, et al. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step-up approach. Ann Surg 2013; 257:737–750

Endoskopische Transgastrische Nekrosektomie

- In den letzten Jahren zu den Therapieoptionen bei pankreatischen Nekrosen zugefügt

Seewald S, et al. Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm (videos). Gastrointest Endosc 2005; 62:92–100

Zeitkonumierend, benötigt multiple Prozeduren um die Kollektionen zu drainieren und Gewebenekrosen zu entfernen

  - Mit weniger grossen Komplikationen (20 vs. 80%) und weniger Pankreasfisteln (10 vs. 70%) vergesellschaftet verglichen mit offener Chirurgie
    - Nur Minderzahl von Patienten musste zum Zeitpunkt der Intervention der Intensivstation zugewiesen werden

Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Endoscopic transgastric vs. surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. J Am Med Assoc 2012; 307:1053–1061

- Genaue Rolle in einer breiten Population von AP-Patienten muss noch definiert werden

Minimal Invasive Chirurgie

- CT gesteuerte perkutane Insertion eines Drains, als Schiene für endoskopisch retroperitoneales Debridement
  - Vermeidet transperitonealen Zugang

Carter CR, McKay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. Ann Surg 2000; 232:175–180

- Attraktive Technik, wenn Nekrose retroperitoneal zugänglich ist
- Diverse Studien zeigen sehr gute Resultate bei ausgewählten Patienten

Connor S, et al. Minimally invasive retroperitoneal pancreatic necrosectomy. Dig Surg 2003; 20:270–277

van Santvoort HC, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. The PANTER study. N Engl J Med 2010; 362:1491–1502

Offene Chirurgie

- Wenn immer möglich, sollte offene Chirurgie bei Pancreatitis vermieden werden
  - ***Hohe Morbidität*** (u.a. massive Blutung, Pankreasfisteln Darmverletzung, Hernien) ***und Mortalität*** mit offener Chirurgie

Besselink MG, et al. Surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis. Br J Surg 2006; 93:593–599. PANTER Study

  - Deutlich **tieferes Risiko für Organdysfunktion** [OR 0.16, 90% confidence interval (CI) 0.06–0.39] **bei** Patienten, die mit **minimal invasiven Techniken** behandelt wurden
- Zurückhaltende Indikation und insgesamt minimal invasiver Zugang zur “Source Control” scheint vernünftig

Gallenstein-Pankreatitis: ERCP

- Keine Evidenz, dass frühes Routine- ERCP Mortalität, lokale oder systemische Komplikationen bei akuter Gallenstein-pankreatitis signifikant senkt, unabhängig von Schwere der Pankreatitis
- Frühes ERCP bei co-existierender Cholangitis oder Gallengangsobstruktion

Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;16:CD009779. doi: 10.1002/14651858.CD009779.pub2.

Adjunktive Therapien

- Pathogenese-hemmende Medikamente
  - Aktuell bekannte Therapien welche an allen bekannten pathogenetischen Mechanismen angreifen
    - Octreotide (Somatostatin-Derivat)
    - Tatis (Tumour-associated trypsin inhibitor)
    - Gabexate mesilate (Serine Protease Inhibitor),
    - Lexipafant (Platelet Activating Factor (PAF) – Antagonist)

Keine effektive Senkung der Mortalität oder Verbesserung des Langzeitüberlebens bei schwerer AP

Outcome nach Pankreatitis

- Abhängig von
  - Aetiologie
  - Schweregrad
  - Ausmass der Nekrosen
  - Management

- Exokrine Insuffizienz je nach Kohorte 10 – 70%
- Endokrine Insuffizienz (Diabetes Mellitus) je nach Kohorte 10 – 50%

Schlussfolgerungen

- Kenntnis über Pathophysiologie und Management der schweren AP hat sich über letzte Jahre dramatisch verändert
- Aufdatierte Klassifikation muss zwar Wert noch beweisen, basiert nun aber auf solideren Rationale und könnte helfen, Patienten zu identifizieren welche grösstes Mortalitätsrisiko haben und gute Kandidaten für interventionelle Studien sind

Schlussfolgerungen

- Früher gut etablierte Strategien (z.B Antibiotikaprophylaxe, liberales Flüssigkeits-management, aggressive Chirurgie, Nahrungskarenz) sind nun verlassen worden
- “Restriktives” frühes Flüssigkeitsmanagement (Kolloide?) frühe EN und weniger invasive Interventionen stehen heute als valide Optionen zur Verfügung

Konklusion

In severe acute pancreatitis,
less seems to be more

Besten Dank für die Aufmerksamkeit