

Dissertation

**Endoskopische Nekrosektomie bei der infizierten WON – Erarbeitung eines
effektiven Behandlungsalgorithmus anhand eines monozentrischen
Krankengutes.**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Kristin Jäger

geboren am 06.07.1989 in Forst / Lausitz

Gutachter

- 1. Herr Prof. Dr. med. Utz Settmacher, Jena**
- 2. Herr Prof. Dr. med. Uwe Will, Gera**
- 3. Herr Prof. Dr. med. Jochen Hampe, Dresden**

Tag des Staatsexamens / Approbation: 06.11.2014 / 21.11.2014

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01.03.2022

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis

2. Zusammenfassung

3. Einleitung – Akute Pankreatitis

3.1. Definition

3.2. Genese

3.3. Pathophysiologie

3.4. Verlaufsformen

3.4.1. Interstitielle ödematöse Pankreatitis

3.4.2. Nekrotisierende Pankreatitis

3.5. Peripankreane Ansammlungen von Flüssigkeit und Nekrosen

3.6. Schweregrade der akuten Pankreatitis

3.6.1. Milde akute Pankreatitis

3.6.2. Moderate akute Pankreatitis

3.6.3. Schwere akute Pankreatitis

3.6.4. Scoringssysteme zur Abschätzung des Schweregrades der Pankreatitis

3.7. Klinik

3.7.1. Frühphase der akuten Pankreatitis

3.7.2. Spätphase der akuten Pankreatitis

3.8. Komplikationen der akuten Pankreatitis

3.8.1. Organversagen

3.8.2. Lokale Komplikationen

3.8.3. Systemische Komplikationen

3.9. Diagnostik

3.9.1. Labor

3.9.2. Abdomensonografie mit CEUS und Feinnadelpunktion

3.9.3. Computertomografie

3.9.4. Magnetresonanztomografie

3.10. Therapie

3.10.1. Konservative Therapie

3.10.2. Interventionelle und operative Therapie

3.10.2.1. Indikation und Zeitpunkt der interventionellen Therapie

3.10.2.2. ERCP bei biliärer Pankreatitis

3.10.2.3. Step up – Approach

4. Ziele der Arbeit

5. Material und Methoden

5.1. Studiendesign und Einschlusskriterien

5.2. Patienten und analysierte Variablen

5.3. Interventionelle Methoden und Material

5.3.1. Sedierung

5.3.2. ERCP

5.3.3. Anlage perkutaner Drainagen

5.3.4. Endosonografisch geführte Anlage interner Drainagen

5.3.5. Endoskopische und perkutane Nekrosektomie

6. Ergebnisse

6.1. Stationäre Liegezeiten

6.2. Genese der nekrotisierenden Pankreatitis

6.3. Klinik bei Aufnahme

6.4. Paraklinik bei Aufnahme

6.5. Schweregrade der nekrotisierenden Pankreatitis

6.6. Lokalisation der Nekrosen

6.7. Charakteristika der WON

6.8. Erregernachweis

6.8.1. Bakterielle Erreger

6.8.2. Pilze

6.9. Antimikrobielle Therapie

6.10. Diagnostik

6.11. Interventionen

6.11.1. ERCP

6.11.2. Perkutane Drainagen

6.11.3. Interne Drainagen

6.11.4. Kombinierte perkutan-interne Drainagen

6.11.5. Nekrosektomie

6.11.6. Weitere Interventionen

6.12. Komplikationen

6.12.1. Blutungen

6.12.2. Perforation

6.12.3. Sepsis

6.12.4. Organversagen und Multiorganversagen

6.12.5. Operationen

6.12.6. Tod

6.13. Entlassung

6.13.1. Klinische Erfolgsrate

6.13.2. Klinik und Paraklinik bei Entlassung

6.13.3. Stents und Drainagen bei Entlassung

6.14. Vorzeitige Wiederaufnahme und Reintervention

6.15. Geplante Wiederaufnahme

6.16. Stententfernung

6.17. Wiedervorstellung im weiteren Verlauf

7. Diskussion

7.1. Charakteristika des Patientengutes

7.2. Charakteristika der WON

7.3. Diagnostik

7.4. Interventionen

7.5. Komplikationen, Mortalität und klinische Erfolgsrate

7.6. Entlassung und Follow up

8. Schlussfolgerung

9. Anhang

9.1. Tabellenverzeichnis

9.2. Abbildungsverzeichnis

9.3. Ehrenwörtliche Erklärung

9.4. Danksagung

9.5. Bibliografie

1. Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
<, >	kleiner als, größer als
°C	Grad Celsius
µmol	Mikromol
Abb.	Abbildung
AGA	American Gastroenterological Association
ANC	Acute Necrotic Collection
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
APFC	Acute Peripancreatic Fluid Collection
AST	Aspartat-Aminotransferase
BISAP	Bedside Index of Severity of Acute Pancreatitis
BUN	Blood Urea Nitrogen
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CARS	Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome
CEUS	Contrast Enhanced Ultrasound
Chr	Charriere
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomografie
CTSI	Computertomography-Severity Index
DHC	Ductus hepatocholedochus
dl	Deziliter
DP	Ductus pancreaticus

DPDS	Disconnected Pancreatic Duct Syndrome
DRG	Diagnosis Related Groups
ERC	Endoskopische Retrograde Cholangiografie
ERCP	Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikografie
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FiO2	Inspiratorische Sauerstofffraktion
G	Gauge
GCS	Glasgow Coma Scale
ggf.	gegebenenfalls
Gpt	Gigapartikel
h	Stunde
IL-6	Interleukin 6
IMC	Intermediate Care / Wachstation
in	Inch
ITS	Intensivstation
l	Liter
LAMS	Lumen Apposing Metal Stent
LDH	Laktatdehydrogenase
mEq	Milliäquivalente
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol

MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie
MRGN	Multiresistente gramnegative Bakterien
MRSA	Methicillinresistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomografie
ng	Nanogramm
PaO2	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
Pat.	Patient
PC	Pseudozyste
PCT	Procalcitonin
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
pH	Pondus Hydrogenii
RCT	Randomized Controlled Trial
s	Sekunde
SEMS	Self-Expanding Metal Stents
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
spec.	Species
SRH	Stiftung Rehabilitation Heidelberg
Tab.	Tabelle
U	Unit
VARD	Videoassistiertes Retroperitoneales Debridment
VRE	Vancomycinresistente Enterokokken
WHO	World Health Organization
WON	Walled-off Necrosis
z.B.	zum Beispiel

2. Zusammenfassung

Hintergrund

Die akute Pankreatitis kann den schweren Verlauf einer nekrotisierenden Pankreatitis nehmen. Diese ist assoziiert mit einer hohen Morbidität und Mortalität. Das Therapieregime der Walled-off Nekrosen änderte sich von operativen Eingriffen hin zu minimal-invasiven endoskopischen Verfahren.

Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, nach Analyse des eigenen Vorgehens bei der endoskopischen Therapie der WON einen effektiven Behandlungsalgorithmus zu erstellen, der individuell auf die spezielle Erkrankungsschwere anzupassen ist und somit die Therapieentscheidungen standardisieren lässt.

Methodik

Es wurden retrospektiv Daten von 126 Patienten mit stattgehabter Nekrosektomie am SRH Wald-Klinikum Gera zwischen 2004 und 2019 ausgewertet. Betrachtet wurden epidemiologische Faktoren, Klinik, Laborchemie, diagnostische Maßnahmen sowie insbesondere interventionelle Therapien. Dabei spielte die endosonografisch geführte Drainageanlage und endoskopische Nekrosektomie eine besondere Rolle. Die erhobenen Daten wurden anschließend mit der aktuellen Literatur verglichen. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf die klinische Erfolgsrate, Komplikationen und Mortalität gelegt.

Ergebnisse und Diskussion

Die Kohorte von 126 Patienten bestand zu etwa zwei Dritteln aus männlichen Patienten. Die häufigste Ursache für die Pankreatitis war eine biliäre Genese. Die durchschnittliche stationäre Liegezeit betrug 44,5 Tage. Die Patienten stellten sich vorrangig mit Abdominalschmerzen und Fieber vor. Über die Hälfte der Patienten hatte eine mittelschwere oder schwere Verlaufsform der Pankreatitis, der mediane

APACHE II – Score lag bei 10,5 Punkten. Außerdem wurde bei 52,4% der Patienten eine komplexe WON festgestellt, die über Nebenhöhlen oder Fistelgänge definiert wird. Eine Infektion der WON war bei 92,9% der Patienten nachweisbar. Zur Diagnostik wurde immer die Abdomensonografie genutzt, bei Verdacht auf Komplikationen wurde außerdem eine CT durchgeführt. Die erste Intervention nach Symptombeginn wurde durchschnittlich nach 18 Tagen durchgeführt, in 53,2% der Fälle handelte es sich dabei um die Anlage perkutaner Drainagen. Die internen Drainagen wurden endosonografisch gelegt. Dabei wurden Doppelpigtail-Stents und ab 2011 LAMS (Axios-Stents) verwendet. Eine kombinierte perkutane und interne Drainage kam bei der Hälfte der Patienten zur Anwendung. Die endoskopische Nekrosektomie erfolgte median 33 Tage nach Symptombeginn. Bei 11,1% der Patienten erfolgte eine perkutane Nekrosektomie. Ziel war nicht die makroskopisch komplette Nekrosektomie, sondern die klinische Besserung. Hierfür waren median zwei Nekrosektomie-Sitzungen erforderlich. Die klinische Erfolgsrate (Entlassung ohne Operation) betrug 82,5%. Die Komplikationsraten bezüglich Blutung und Perforation und die Operationspflichtigkeit lagen jeweils bei 9,5%. Die Mortalität betrug 8,7%. Insgesamt wurde im Vergleich zur Literatur eine besonders große Kohorte mit mehr schwerkranken Patienten betrachtet. Die klinische Erfolgsrate, Komplikationsrate und Mortalität lagen jeweils im Bereich der in der Literatur beschriebenen Daten. Eine Besonderheit im Vorgehen in der eigenen Kohorte ist die häufige kombinierte Nutzung perkutaner und interner Drainagen sowie die perkutane Nekrosektomie.

Schlussfolgerung

Da am SRH Wald-Klinikum Gera mit der endoskopischen Therapie der nekrotisierenden Pankreatitis vergleichbare und zum Teil bessere Ergebnisse als in der Literatur erzielt wurden, wurde das therapeutische Vorgehen in einem klinikinternen Behandlungsalgorithmus (Abb. 35) zusammengefasst, was durch die individualisierte Therapie zur Optimierung des Vorgehens führt.

3. Einleitung - Akute Pankreatitis

3.1. Definition

Die akute Pankreatitis ist ein häufiger Grund für die Hospitalisation in der Gastroenterologie [1]. Die Inzidenz liegt bei 30-45 Patienten pro 100.000 Personen [2]. Die Diagnose wird bei Vorliegen von drei notwendigen Komponenten definiert: der klinischen Symptomatik mit meist gürtelförmigem Oberbauchschmerz, der Laborchemie mit erhöhten Serum-Lipase-Werten und pathologischen Befunden in der Bildgebung [3].

3.2. Genese

Die akute Pankreatitis kann durch unterschiedliche Faktoren ausgelöst werden. In ca. 90% der Fälle sind die Ursachen eine Choledocholithiasis und ein erhöhter Alkoholkonsum, wonach die Entitäten in biliäre und alkoholtoxische Pankreatitis eingeteilt werden. In 10% der Fälle spricht man von der idiopathischen Pankreatitis, deren Ursache unbekannt bleibt. Seltene Auslöser können eine Hypertriglycerinämie, eine Hypercalcämie bei Hyperparathyreoidismus, eine autoimmune Pankreatitis, eine Sphincter Oddi Dysfunktion oder ein Pancreas divisum sein. Pankreatitiden können auch iatrogen verursacht werden, wobei am häufigsten die Post-ERCP-Pankreatitis und medikamentös-toxische Pankreatitiden (z.B. durch Azathioprin, Lithium, GLP-Agonisten) zu nennen sind [5]. Selten können auch Verletzungen des Pankreas bei Stürzen oder Unfällen sowie Tumore ursächlich für eine konsekutive Entzündung sein.

3.3. Pathophysiologie

Unabhängig vom auslösenden Faktor wird eine inflammatorische Reaktionskette induziert, deren initialer Auslöser eine intrapankreatische Aktivierung von Verdauungsenzymen ist. Die inaktiven Proenzyme werden in ihre aktive Form überführt, sodass es zur Autodigestion mit allen deletären Folgen für das Organ und den Gesamtorganismus kommt. Die im pathophysiologischen Mechanismus freigesetzten vasoaktiven Substanzen und proinflammatorischen Zytokine führen zu

einer Barrierestörung mit Ausbildung eines Ödems mit begleitender Einwanderung von Leukozyten sowie zu einer Aktivierung des vaskulären Endothels. Daraus resultieren zum einen die Bildung von Entzündungsinfiltraten und zum anderen eine Störung der Mikrozirkulation des Pankreas, was neben der Autodigestion die Ausbildung von Nekrosen verstärken kann [6]. Man unterscheidet nach dem Schweregrad und dem pathophysiologischen Verlauf zwei Verlaufsformen der Erkrankung, die ödematöse Form und die hämorrhagisch nekrotisierende Form. Letztere wird in der Frühphase durch den „Zytokinsturm“ häufig von einer SIRS und in der Spätphase durch Sekundärinfektion der Nekrosen durch eine septische Verlaufsform kompliziert [78].

3.4. Verlaufsformen

In der aktualisierten Atlanta-Klassifikation von 2012 werden zwei Typen der akuten Pankreatitis unterschieden:

3.4.1 Interstitielle ödematöse Pankreatitis

Die interstitielle ödematöse Pankreatitis macht ca. 80% der Pankreatitiden aus und hat insgesamt eine gute Prognose [3, 12]. Hierbei kommt es zur ödematösen Schwellung des Pankreas und des umgebenden Gewebes, welches in der Bildgebung oft streifig imponiert. Das Pankreas selbst zeigt dabei noch ein recht homogenes Kontrastmittelenhancement. Auch peripankreane Flüssigkeitsansammlungen können sich zeigen. Die Symptomatik verläuft meist milder und bildet sich oft innerhalb der ersten Woche zurück [3]. Unter konservativer Therapie ist sie meist nach fünf bis sieben Tagen selbstlimitierend [14].

3.4.2. Nekrotisierende Pankreatitis

Bei der nekrotisierenden Pankreatitis kommt es zur Nekrosebildung (CT, CEUS) im Pankreas oder im peripankreanen Fettgewebe, was sich in der Bildgebung als Gewebe ohne Kontrastmittelenhancement präsentiert. Die Bildung von Nekrosen dauert einige Tage, weshalb sie in der frühen Bildgebung oft nicht erkennbar sind. Die nekrotisierende Pankreatitis zeigt meist einen schwereren Verlauf und macht ca.

20% der akuten Pankreatitiden aus. Sie hat meist eine lange Krankheitsdauer und eine hohe Komplikationsrate. Meist bleiben die Nekrosen steril und können konservativ behandelt werden. In etwa 30% kommt es allerdings zur Infektion der Nekrosen [15]. Dann liegt die Mortalität bei 20-30% [3, 12]. Bei Auftreten einer Sepsis verdoppelt sich das Risiko, an der Pankreatitis zu versterben. Auch mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für ein fatales Outcome [16].

3.5. Peripankreane Ansammlungen von Flüssigkeit und Nekrosen

In der aktualisierten Atlanta-Klassifikation werden lokale Ansammlungen von Flüssigkeit und Nekrosen entsprechend der Zeit ihres Auftretens und der Verlaufsform der Pankreatitis in vier Entitäten unterteilt (Tab. 1) [3]:

	Ödematöse Pankreatitis	Nekrotisierende Pankreatitis
Erste 4 Wochen	Akute peripankreane Flüssigkeitsansammlungen (APFC)	Akute nekrotische Colliquationen (ANC)
Nach 4 Wochen	Pseudozyste	Walled-off Nekrose (WON)

Tab. 1: Peripankreane Flüssigkeitsansammlung (Atlanta-Klassifikation)

APFC: Die akuten peripankreanen Flüssigkeitsansammlungen haben keine definierte Wand. Sie können multipel auftreten und imponieren in der Bildgebung homogen. Sie bleiben meist steril und werden spontan resorbiert. Wenn sie asymptomatisch sind, bedürfen sie keiner weiteren Therapie.

Pseudozysten: Pseudozysten haben eine gut definierte Wand und enthalten keine soliden Anteile. Im Falle einer Feinnadelpunktion lassen sich erhöhte Lipase-Werte feststellen. Bezüglich der Ursache wird die Ruptur des Pankreasganges diskutiert.

Akute nekrotische Colliquation: Akute Nekrosen haben flüssige und solide Anteile, aber keine definierte Wand. Sie können innerhalb oder außerhalb des Pankreas liegen.

WON: Die Walled-off Nekrose hat eine definierte Wand. Sie enthält flüssige und solide Anteile und kann innerhalb oder außerhalb des Pankreas liegen. [3]

3.6. Schweregrade der akuten Pankreatitis

In der aktualisierten Atlanta-Klassifikation wird die akute Pankreatitis in drei Schweregrade eingeteilt, um Patienten mit schweren Verläufen zu identifizieren. Diese benötigen eine initial aggressivere Therapie, müssen bezüglich ihrer Organfunktion überwacht und ggf. in ein spezialisiertes Zentrum verlegt werden. [3]

3.6.1. Milde akute Pankreatitis

Die milde Pankreatitis hat eine geringe Mortalität, da kein Organversagen auftritt und sich keine lokalen oder systemischen Komplikationen bilden. Nach konservativer Therapie ist oft eine rasche Entlassung möglich. Da der Verlauf nicht immer primär abgeschätzt werden kann, ist eine regelmäßige Reevaluation erforderlich. [3]

3.6.2. Moderate akute Pankreatitis

Bei der moderaten akuten Pankreatitis kommt es passager zu einem Organversagen, welches weniger als 48 Stunden andauert, oder zu Komplikationen ohne persistierendes Organversagen. Interventionen sind nicht immer erforderlich, es kann aber auch zu einer längeren spezialisierten Therapie kommen. Die Mortalität ist deutlich geringer als bei der schweren Verlaufsform. [3]

3.6.3. Schwere akute Pankreatitis

Die schwere Pankreatitis wird definiert über ein persistierendes Organversagen über 48 Stunden, welches einzelne oder multiple Organsysteme betreffen kann. Hieraus resultiert eine hohe Mortalität von 36-50%. [3]

3.6.4. Scoringsysteme zur Abschätzung des Schweregrades der Pankreatitis

Es existieren mehrere Scoringsysteme zur frühzeitigen Abschätzung von Schweregrad und Mortalität bei der akuten Pankreatitis, die im Folgenden Erwähnung finden.

CT-Severity Index (CTSI): Der CTSI ist ein rein radiologischer Score, bezieht sich auf die Zeichen der Inflammation und Nekrosen im CT und wird im Kapitel Diagnostik / CT genauer erläutert.

Ranson-Score: Der Ranson-Score existiert bereits seit 1974 und wird bis heute genutzt. Er wird aus 11 Parametern berechnet, die zu einem Teil bei Aufnahme und 48 Stunden nach Aufnahme erhoben werden. Bei Aufnahme werden Alter über 55 Jahre, Leukozyten über 16.000 pro mm³, Serum-AST > 250 U/l, LDH > 350 U/l und Blutglukose > 11 mmol/l mit je einem Punkt bewertet. Nach 48 Stunden wird für den Anstieg des Hämatokrit um mehr als 10% vom Ausgangswert, für einen PaO₂ unter 60 mmHg, für ein Serum-Calcium unter 2 mmol/l, für den BUN > 5 mg/dl, für ein Basendefizit über 4 mEq/l und für eine Flüssigkeitsretention von 6 oder mehr Litern jeweils ein Punkt vergeben. Ab einem Punktwert von drei ist von einer schweren Pankreatitis auszugehen. Der Ranson-Score hat einen guten Vorhersagewert bei Aufnahme, nachteilig ist jedoch, dass das Ergebnis erst nach 48 Stunden vollständig ermittelt werden kann.

Bedside Index of Severity of Acute Pancreatitis (BISAP-Score): Der BISAP-Score ist leicht und schnell innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme zu ermitteln. Er setzt sich aus fünf Parametern zusammen, für die jeweils ein Punkt vergeben wird: BUN über 25 mg/dl, GCS unter 15, Nachweis des SIRS, Alter über 60 Jahre und Nachweis von Pleuraergüssen. Ein Punktwert von drei oder mehr macht eine schwere akute Pankreatitis wahrscheinlich.

Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II – Score): Der APACHE II – Score wird häufig für kritisch kranke Patienten genutzt, da er eine gute Assoziation zur Mortalität hat. Einbezogen werden zahlreiche Parameter aus Klinik, Laborchemie, Alter und Komorbiditäten, die in der folgenden Abbildung dargestellt sind (Abb. 1):

Variable	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Temperatur °C	36-38,4	34-35,9 o. 38,5-38,9	32-33,9 o.	30-31,9 o. 39-40,9	< 30 o. > 41
Mittlerer arterielle Druck mmHg	70-109		50-69 o. 110-129	130-159	< 50 o. > 160
Herzfrequenz /min	70-109		55-69 o. 110-139	40-54 o. 140-179	< 40 o. > 180
Atemfrequenz /min	12-24	10-11 o. 25-34	6-9	35-49	< 6 o. > 50
Oxygenierung FiO2 > 0,5 anhand AaDO2 FiO2 < 0,5 anhand paO2	< 200 > 70	61-70	200-349	350-499 55-60	> 500 < 55
pH arteriell	7,33-7,49	7,5-7,59	7,25-7,32	7,15-7,24 o. 7,6-7,69	<7,15 o. > 7,7
Natrium mmol/l	130-149	150-154	120-129 o. 155-159	111-119 o. 160-179	< 110 o. > 180
Kalium mmol/l	3,5-5,4	3,0-3,4 o. 5,5-5,9	2,5-2,9	6,0-6,9	< 2,5 o. > 7
Kreatinin mg/100ml (bei akutem Nierenversagen Punkte doppelt)	0,6-1,4		< 0,6 o. 1,5-1,9	2,0-3,4	> 3,5
Hämatokrit %	30-45,9	46-49,9	20-29,9 o. 50-59,9		< 20 o. > 60
Leukozyten (x1000)	3-14,9	15-19,9	1-2,9 o. 20-39,9		< 1 o. > 40
Glasgow-Coma-Scale	Punkte = 15 – aktueller Glasgow-Coma-Score				

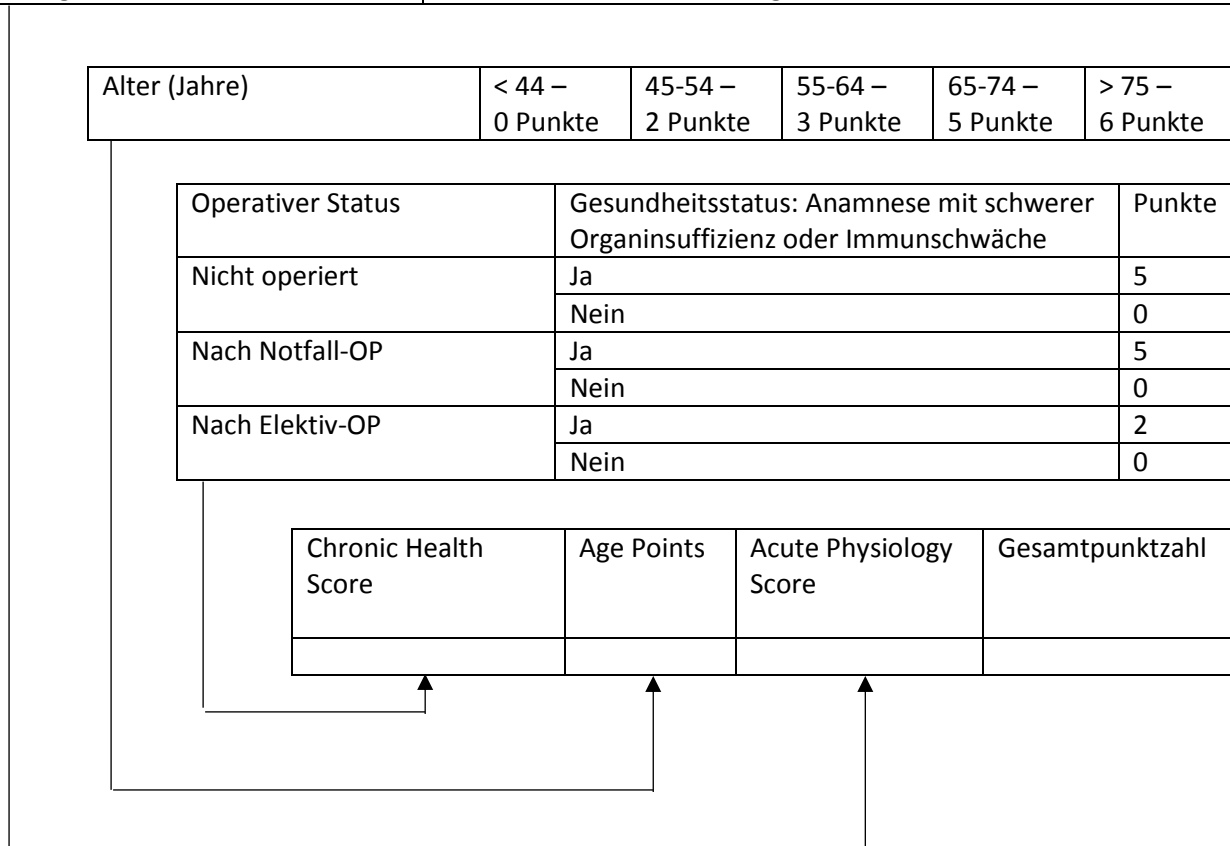


Abb. 1: APACHE II –Score Erhebungsbogen (AaDO2 = Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz, paO2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck, o. = oder)

Der jeweiligen Punktzahl wird die geschätzte Mortalität zugeordnet. [35, 36, 37, 41, 42, 43]

3.7. Klinik

Die akute klinische Symptomatik wird dominiert von meist gürtelförmigen, oft akut einsetzenden Oberbauchschmerzen, welche bis in den Rücken ausstrahlen können. Zusätzlich können Fieber sowie Übelkeit und Erbrechen auftreten. Im Falle einer biliären Pankreatitis kann begleitend ein Ikterus bestehen. Bei schweren Verläufen kann es zum Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) kommen, welches durch folgende Zeichen charakterisiert wird: eine erhöhte Herzfrequenz von über 90 Schlägen pro Minute, eine veränderte Körperkerntemperatur mit Werten unter 36°C oder über 38°C, eine Veränderung der Anzahl weißer Blutzellen von unter 4.000 oder über 12.000 pro mm³ und respiratorische Auffälligkeiten mit einer erhöhten Atemfrequenz über 20 Atemzügen pro Minute oder eines erniedrigten CO₂-Partialdruckes unter 32 mmHg [3, 97]. Als Trigger kommen Mediatoren von Bakterien, aber auch Abbauprodukte zerstörter Zellen infrage. Hierzu gehören intrazelluläre Proteine, Teile der extrazellulären Matrix und oxidierte Lipide. Über die Aktivierung von Signalkaskaden kommt es zur Freisetzung inflammatorischer Mediatoren, zur Einwanderung neutrophiler Zellen und Makrophagen und zu einer Aktivierung des Komplementsystems. Auch der oxidative Stress aufgrund einer Imbalance an Antioxidantien führt zu einer Schädigung des Organismus. Durch eine Immunsuppression (Apoptose von B- und T-Zellen, Dysfunktion von Phagozyten) wird eine Infektion begünstigt, die zur Sepsis führen kann [96]. Dabei handelt es sich um eine lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer dysregulierten Immunantwort auf eine Infektion. Der septische Schock wird zusätzlich über das Vorliegen einer persistierenden Hypotension mit Vasopressorengabe und einem erhöhten Lactatspiegel über 2 mmol/Liter definiert. Der septische Schock hat eine Mortalität von über 40% [34, 97].

In der klinischen Untersuchung werden neben dem druckschmerzhaften Abdomen folgende Zeichen beschrieben:

Gummibauch: In der Palpation stellt sich das Abdomen prall-elastisch dar, was durch eine Ansammlung von Darmgasen verursacht werden kann bei gleichzeitig nur

mäßiger Anspannung der Bauchdecke aufgrund der retroperitonealen Lage des Pankreas.

Grey-Turner-Zeichen (Flanken) und Cullen-Zeichen (paraumbilikal): Diese klinischen Zeichen beschreiben bläulich-livide Läsionen in der Flanke oder paraumbilikal. Verursacht werden sie durch Exsudationen aus nekrotischen Arealen, die sich entlang des Peritoneums und des Ligamentum falciforme ausbreiten. Da sie Hinweise auf eine hämorrhagisch-nekrotisierende Verlaufsform geben, sind sie als prognostisch ungünstige Zeichen zu werten.

3.7.1. Frühphase der akuten Pankreatitis

Die Frühphase der Pankreatitis ist geprägt durch die Antwort des Organismus auf die Störung der pankreaten Integrität und betrifft die erste Woche der Erkrankung. Die Aktivierung der Zytokin-Kaskaden kann klinisch zum Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) führen. Bei Persistenz des SIRS besteht ein erhöhtes Risiko für ein Organversagen. Das Vorhandensein und die Dauer des Organversagens bestimmen den Schweregrad der Erkrankung in der Frühphase. Von einem persistierenden Organversagen wird ab einer Dauer von 48 Stunden gesprochen. Die Entstehung lokaler Komplikationen kann schon erkennbar sein, bestimmt in der Frühphase aber nicht den Schweregrad, da morphologische Veränderungen nicht direkt proportional mit dem Schweregrad des Organversagens einhergehen. [3]

3.7.2. Spätphase der akuten Pankreatitis

Die Spätphase wird charakterisiert durch persistierende Zeichen einer systemischen Inflammation oder durch lokale Komplikationen, sodass diese Phase nur bei moderaten und schweren Pankreatitiden auftritt. Da lokale Komplikationen einen direkten Einfluss auf das therapeutische Management haben, ist es wichtig, sie im Rahmen der Bildgebung zu charakterisieren. Ein persistierendes Organversagen ist der zweite wichtige Risikofaktor für einen schweren Verlauf, sodass für die Schweregradeinteilung der Pankreatitis klinische und morphologische Kriterien herangezogen werden müssen. Dem SIRS in der Frühphase kann das

Compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) folgen, was ein möglicher Grund für das erhöhte Risiko einer Superinfektion sein kann. Allerdings ist das CARS komplex und noch nicht ausreichend verstanden. [3]

3.8. Komplikationen der akuten Pankreatitis

Komplikationen können im Verlauf einer Pankreatitis auftreten und sich lokal oder systemisch manifestieren.

3.8.1. Organversagen

Betrachtet werden respiratorische, kardiovaskuläre und renale Organsysteme. Zur Beurteilung der Organsysteme existiert das modifizierte Marshall scoring system, wobei das Organversagen ab einem Wert von 2 Punkten definiert wird [3]:

Organsystem	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratorisch (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	<101
Renal (Serumkreatinin in µmol/l)	<134	134-169	170-310	311-439	>439
Kardiovaskulär (systolischer Blutdruck in mmHg)	>90	<90 mit Ansprechen auf Flüssigkeit	<90 ohne Ansprechen auf Flüssigkeit	<90, pH <7,3	<90, pH <7,2
Geschätztes FiO ₂ für Sauerstoffgabe bei nicht beatmeten Patienten: Raumlufte (FiO ₂ 21%), 2 Liter O ₂ (FiO ₂ 25%), 4 Liter O ₂ (FiO ₂ 30%), 6-8 Liter O ₂ (FiO ₂ 40%), 9-10 Liter O ₂ (FiO ₂ 50%)					

Tab. 2: Marshall Scoring System (O₂ – Sauerstoff)

3.8.2. Lokale Komplikationen

Bei persistierenden oder wiederkehrenden abdominellen Schmerzen sowie Verschlechterung von Klinik und Paraklinik sollte an lokale Komplikationen gedacht werden. Die lokalen Komplikationen nach der aktualisierten Atlanta-Klassifikation wurden bereits aufgeführt. Pseudozysten und WON's können Nachbarstrukturen komprimieren. Dadurch können Magenentleerungsstörungen und der Verschlussikterus bei Kompression des DHC auftreten [13]. Es kann auch zu Thrombosen (Milzvene, Pfortader) und Durchblutungsstörungen des Darmes kommen, die im weiteren Verlauf zu Nekrosen, Fisteln, Obstruktionen und Perforationen führen können. Die Prädilektionsstelle ist hierbei die linke Kolonflexur aufgrund ihrer Nähe zum Pankreasschwanz. Außerdem kann es durch die Pankreatitis reflektorisch zu einer verminderten Darmperistaltik kommen. In Kombination mit Elektrolytstörungen, fehlender oraler Nahrungsaufnahme und der Gabe von Opioiden kann sich ein paralytischer Ileus entwickeln. Eine gefürchtete Komplikation ist das abdominelle Kompartmentsyndrom, welches über einen erhöhten intraabdominellen Druck mit Organdysfunktion definiert wird. Die Ursachen für die intraabdominelle Druckerhöhung sind vielfältig: Peripankreane Flüssigkeitsansammlungen, Aszites, viszerales Ödem, distendierte Darmanteile bei paralytischem Ileus oder Obstruktion, die initial notwendige aggressive Flüssigkeitssubstitution mit capillary leakage und Sequestration in den dritten Raum (Darmlumen, intraperitoneal) sowie eine verminderte Dehnbarkeit der Bauchdecke bei Bauchwandödem. Der gesteigerte intraabdominelle Druck führt zu einer verminderten Perfusion der intraabdominellen Organe und damit zum hypoxischen Gewebeschaden mit Organdysfunktion. Ein intraabdomineller Druck von über 20 mmHg bedingt eine Oligurie und eine verminderte kardiale Auswurfleistung. Der Zwerchfellhochstand kann außerdem zu einer respiratorischen Verschlechterung führen. All diese Faktoren führen zu einer deutlich erhöhten Mortalität von bis zu 49%. Ein konservativer Therapieversuch auf Intensivstation mit maschineller Beatmung, Schmerztherapie, flach gelagertem Oberkörper und neuromuskulärer Blockade ist in einigen Fällen erfolgreich. Auch die Dekompression des Magendarmtraktes durch Anlage von Sonden kann den intraabdominellen Druck senken. Eine weitere Möglichkeit, den intraabdominellen Druck zu reduzieren, ist die Anlage perkutaner Drainagen, besonders bei großen Flüssigkeitsansammlungen

oder Aszites. Persistiert das abdominelle Kompartmentsyndrom trotz der genannten Maßnahmen, ist eine frühzeitige operative Therapie indiziert [38].

3.8.3. Systemische Komplikationen

Als systemische Komplikationen werden, neben dem neu aufgetretenen Organversagen, Exazerbationen vorbestehender Komorbiditäten gerechnet. Dazu gehören unter anderem Erkrankungen der Koronararterien und chronische Lungenerkrankungen [11]. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass es im Rahmen einer akuten Pankreatitis zu strukturellen Schäden durch ein interstitielles Ödem und hypoxischen Schäden der Kardiomyozyten kommen kann. Zusätzlich können im Rahmen des SIRS und der Sepsis Tachykardien und eine Hypotonie mit verminderter Organperfusion auftreten [39]. Dies kann zur Dekompensation vorbestehender Herzerkrankungen führen. Die molekulare Grundlage der Entstehung pulmonaler Komplikation ist noch nicht abschließend geklärt, es wird aber vermutet, dass es durch proinflammatorische Faktoren wie IL-6 zu einer Einwanderung von Granulozyten in die Lunge kommen kann [40]. Auch die Bildung eines Lungenödems und das Auftreten von pankreatitischen Pleuraergüssen können eine vorbestehende Lungenerkrankung verschlechtern.

3.9. Diagnostik

3.9.1. Labor

In der Laborchemie lassen sich erhöhte Serum-Lipase-Werte über das Dreifache der Norm nachweisen. Außerdem können CRP, Leukozyten und PCT als Ausdruck der Inflammation erhöht sein, wobei ein erhöhtes PCT erst durch eine bakterielle Superinfektion hervorgerufen wird [7]. Bei der biliären Pankreatitis zeigen sich außerdem erhöhte Transaminasen und bei Cholestase ein erhöhtes Bilirubin. Da schwere Pankreatitiden mit Organversagen einhergehen können, ist auch das Monitoring der Nierenfunktion wichtig. Regelmäßige Kontrollen des Kreatininwertes und der Elektrolyte wie Natrium und Kalium ermöglichen neben der Kontrolle der Urinausscheidung ein frühzeitiges Erkennen renaler Funktionsstörungen.

Elektrolytstörungen werden auch durch die gestörte Flüssigkeitshomöostase im Organismus mit bedingt. Da die Elektrolyte für die Zellfunktion essentiell sind, ist eine regelmäßige Kontrolle notwendig, um auftretende Entgleisungen therapieren zu können. Besonders bedeutsam ist die Bestimmung des Serum-Calciums. Im Rahmen der Bildung von Fettgewebsnekrosen bei der nekrotisierenden Pankreatitis werden Fettsäuren frei, die Calcium-Ionen binden. Daher kann der Calcium-Wert Hinweise auf das Ausmaß des Gewebeschadens geben und erlaubt damit eine prognostische Abschätzung. Ein erniedrigter Serum-Calcium-Spiegel hat einen hohen prädiktiven Wert für einen schweren Verlauf der Pankreatitis [35].

3.9.2. Abdomensonografie mit CEUS und Feinnadelpunktion

In der Sonografie als das erste bildgebende Verfahren zeigt sich das Pankreas fokal oder diffus echoarm aufgetrieben mit Druckschmerzhaftigkeit. Auch freie Flüssigkeit kann detektiert werden. In den ersten vier Wochen der akuten Pankreatitis sind meist homogene Flüssigkeitsansammlungen peripankreatisch darstellbar (APFC), welche sich im weiteren Verlauf abkapseln können (PC). Wenn es sich um ANC handelt, deren nekrotisches Material entzündlich und bindegewebig ummantelt wird, spricht man von Walled-off Nekrosen (WON).

Besonders wichtig ist die Frage nach einer möglichen biliären Genese in der Sonografie, was die Indikation zur Notfall-ERC (< 24 Stunden) mit Steinextraktion zur Folge hätte. Im Verlauf können Komplikationen, wie der Ileus, Abszesse und Gallenwegsobstruktion schnell und sicher detektiert werden. Mögliche Einschränkungen können in der verminderten Sicht durch Darmgase bestehen [8, 44].

In seltenen Fällen ist in der Akutphase eine Endosonografie indiziert, welche Mikrolithen sicher darstellen kann. Im Falle einer WON können Größe, Anteil an soliden Bestandteilen und die Erreichbarkeit für eine interne Drainageanlage beurteilt werden. Mittels Kontrastmittelgabe kann zwischen vitalem und avitalem Gewebe und damit zwischen der ödematösen und der nekrotisierenden Pankreatitis unterschieden werden. Genutzt wird dies bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Kontraindikation für eine Computertomografie. Insbesondere bei schweren Verläufen und ausgedehnten Flüssigkeitskollokationen kann mithilfe einer

perkutanen Asservierung der Flüssigkeit und deren mikrobiologischer Untersuchung schnell zwischen infizierten und nichtinfizierten Ansammlungen differenziert werden. Im Falle von frühen Infektionen kann das antibiotische Regime gezielt angepasst und die infizierte Flüssigkeitskolliquation einer perkutanen Drainage mit Spülung unterzogen werden, was die Prognose erheblich verbessert [12].

3.9.3. Computertomografie

Die Computertomografie (CT) mit Kontrastmittel hat in Korrelation zum zeitlichen Verlauf der Erkrankung eine unterschiedliche Aussagekraft. Bei der stationären Aufnahme sollte die CT nur bei diagnostischer Unklarheit zur Diagnosefindung genutzt werden. Nach Leitlinie der ESGE sollte die CT bei klarer Diagnose frühestens 72 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt werden, besonders bei fehlendem Ansprechen auf die konservative Therapie, da Komplikationen wie Nekrosen erst nach 48 bis 72 Stunden sichtbar sind und komplikative Verläufe in frühen CT's unterschätzt werden [8, 9, 11]. Somit kann die CT erst nach ca. 72 Stunden sicher zwischen der ödematösen und der hämorrhagisch nekrotisierenden Pankreatitis unterscheiden. Eine weitere Empfehlung der ESGE ist die CT-Diagnostik nach zwei bis vier Wochen, um mögliche Komplikationen zu visualisieren. Nach vier Wochen ist die CT zur Therapieplanung und Kontrolle des Therapieerfolges geeignet [11].

Welche Befunde in der Kontrastmittel-CT erhoben werden können, ist in den revidierten Atlanta-Kriterien näher aufgeführt [3]:

Akute ödematöse Pankreatitis: Bei der akuten ödematösen Pankreatitis zeigt sich ein zum Teil heterogenes Kontrastmittelenhancement ohne Hinweis auf Nekrosen. Das Pankreas kann durch das Ödem aufgetrieben sein und das peripankreane Fettgewebe streifig imponieren. In den ersten vier Wochen können sich akute peripankreane Flüssigkeitsansammlungen (APFC) bilden, die homogen sind und durch die normalen peripankreanen Faszien begrenzt werden. Sie treten nicht intrapankreatisch auf und haben keine definierte Wand. Nach vier Wochen können sich Pseudozysten bilden. In der CT imponieren sie gut abgrenzbar und abgekapselt, meist rund oder oval. Der Inhalt ist flüssig und homogen.

Nekrotisierende Pankreatitis: In der CT zeigen sich Areale des Pankreas ohne Kontrastmittelenhancement und / oder Nekrosen im peripankreaten Gewebe. In den ersten vier Wochen der Erkrankung sind in der CT akute nekrotische Colliquationen (ANC) darstellbar. Sie sind heterogen und nicht von liquider Dichte. Sie haben keine definierte Wand und können intrapancrean und extrapancrean auftreten. Nach etwa vier Wochen können sich die Nekrosen abkapseln (WON). Hier ist in der CT eine gut definierte Wand mit liquidem und solidem Inhalt erkennbar. Auch die WON kann intrapancrean und extrapancrean liegen. Gasblasen in der WON deuten auf eine bakterielle Superinfektion der Nekrosen hin. Auch vaskuläre Komplikationen wie Aneurysmata oder Thrombosen können darstellbar sein [8].

Für die CT existiert ein Scoring-System zur Graduierung des Schweregrades der Pankreatitis. Der CT Severity Index (CTSI) besteht aus dem Balthazar-Score, der den Grad der Inflammation beschreibt, und dem Ausmaß der Nekrosen. Anhand der Punktzahl zwischen Null und Zehn kann die Pankreatitis in drei Schweregrade eingeteilt werden. Der Balthazar-Score reicht von Balthazar A bis E:

Balthazar A – 0 Punkte: normale Darstellung des Pankreas in der CT

Balthazar B – 1 Punkt: fokale oder diffuse Vergrößerung des Pankreas

Balthazar C – 2 Punkte: lokale Inflammation mit heterogenem Pankreas und erhöhter Dichte des peripankreaten Fettgewebes

Balthazar D – 3 Punkte: Darstellung einer einzelnen PPFC

Balthazar E – 4 Punkte: Darstellung von zwei oder mehr PPFC

Hinzu kommen die Punkte aus der Beschreibung der Pankreas-Nekrosen:

0 Punkte: keine Nekrosen

2 Punkte: bis 30% Nekrosen

4 Punkte: 30-50% Nekrosen

6 Punkte: mehr als 50% Nekrosen

Insgesamt kann eine Punktzahl von zehn Punkten erreicht werden. Zwischen null und drei Punkten handelt es sich um eine leichte Pankreatitis, zwischen vier und sechs Punkten um eine moderate Pankreatitis und zwischen sieben und zehn Punkten um eine schwere Pankreatitis. Miko et al. beschreiben in ihrer Studie einen guten Vorhersagewert des CTSI, allerdings ist eine hohe Expertise des Radiologen erforderlich und es gehen keine klinischen Faktoren ein. [36, 37]

3.9.4. Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) kommt meist zum Einsatz, wenn die CT kontraindiziert ist. Die Aussagekraft einer MRT ohne Kontrastmittel ist in der ersten Woche der Erkrankung ähnlich derer in der Kontrastmittel-CT. In der zweiten bis vierten Woche der Erkrankung eignet sich die Magnetresonanzcholangiopankreatikografie (MRCP) zur Detektion einer Pankreasgangruptur. Ab der vierten Wochen kann die MRT eine besonders gute Beschreibung zystischer Läsionen und Nekrosehöhlen geben, da eine bessere Detektion solider Anteile mögliche ist [8, 11].

3.10. Therapie

Die akute Pankreatitis kann sich von milden bis zu intensivpflichtigen Verläufen präsentieren und macht daher adaptierte und differenzierte Therapieprotokolle erforderlich. Aufgrund des erhöhten Risikos einer Sepsis mit Organversagen ist ein Monitoring der Organfunktion bei schweren Verlaufsformen besonders wichtig [18]. Oft ist aufgrund von Komplikationen wie Organversagen oder Sepsis eine intensivmedizinische Therapie erforderlich. Bei infizierten Nekrosen ist immer eine interventionelle Therapie notwendig. Die Therapie sollte individuell je nach Verlauf und Schwere der Pankreatitis geplant werden und besteht aus konservativen und, wenn notwendig, interventionellen endoskopischen Interventionen. In seltenen Fällen kommen chirurgische Verfahren zum Einsatz.

3.10.1. Konservative Therapie

Flüssigkeitssubstitution

Bei der schweren akuten Pankreatitis ist eine frühe Flüssigkeitsgabe wichtig, da aufgrund von Erbrechen, Unfähigkeit der oralen Flüssigkeitsaufnahme und Verluste in den dritten Raum ein großes Flüssigkeitsdefizit besteht. In den ersten 12 bis 24 Stunden werden 250 bis 500 ml Flüssigkeit pro Stunde empfohlen [9]. Die Infusionstherapie sollte aber zielgerichtet und patientenorientiert sein und regelmäßig reevaluiert werden. Klinische Marker wie Herzfrequenz, Blutdruck, Urinausscheidung und die Weite der Vena cava im Ultraschall können genutzt werden, um die Infusionsmenge anzupassen. [44]

Ernährung

Ein früher Kostaufbau zur enteralen Ernährung vermindert das Risiko einer bakteriellen Überwucherung und der bakteriellen Translokation, fördert die gastrointestinale Durchblutung und Motilität. In verschiedenen Studien wurde dadurch eine verminderte Rate an Multiorganversagen und sogar eine verminderte Mortalität gezeigt [9, 11]. Sollte ein Kostaufbau nach 72 Stunden nicht möglich sein, empfiehlt die ESGE bei stabilen Patienten die enterale Ernährung über nasogastrale oder nasojejunale Sonden, da auch hierbei die Funktion und Struktur der intestinalen Mukosa aufrecht erhalten werden kann. Nur wenn keine enterale Kostform toleriert wird oder keine ausreichende Kalorienzufuhr ermöglicht werden kann, wird die parenterale Ernährung empfohlen. Allerdings wird das Thema Ernährung noch kontrovers in der Literatur diskutiert [11].

Antibiose

Eine prophylaktische antibiotische Therapie wird nicht empfohlen, da hier erhöhte Raten an Pilzinfektionen und die Entwicklung von Multiresistenzen beschrieben werden [45]. Entsprechend der aktuellen Studienlage ergibt sich ohne einen sicheren Infektfokus (Cholangitis, infizierte Nekrosen) kein Benefit für die Patienten durch eine prophylaktische Antibiotikagabe [46]. Die Mehrheit der Studien zeigt keine Verringerung der Mortalität durch eine prophylaktische Antibiose [45, 48]. Die antibiotische Therapie wird empfohlen bei mikrobiologisch gesichertem Erregernachweis, bei klinischen Zeichen der Sepsis und bei steigenden Infektwerten, insbesondere des PCT. Bei persistierendem SIRS kann eine Feinnadelpunktion erfolgen, um Material für die mikrobiologische Aufarbeitung zu gewinnen [45]. Allerdings wird eine Feinnadelpunktion nicht generell empfohlen, da es auch zu falsch negativen Ergebnissen kommen kann [44]. Vielmehr sollte die Feinnadelpunktion dann durchgeführt werden, wenn sich daraus eine Therapieänderung ergibt [48]. Bei Verdacht auf infizierte Nekrosen oder einer nachgewiesenen Sepsis sollte die Antibiose mit breitem Spektrum, besonders mit Wirkung auf Erreger des Gastrointestinaltraktes, erfolgen. Hierfür eignen sich Carbapeneme, Chinolone, Metronidazol und Cephalosporine (mindestens dritte Generation). Zur Dauer der antibiotischen Therapie existieren keine eindeutigen Daten, sie sollte an das Resistogramm, die Klinik, Laborchemie und Ergebnisse der Bildgebung angepasst werden [9, 11, 12].

Symptomatische Therapie

Supportiv stehen je nach Bedarf Antiemetika und Analgetika entsprechend des WHO-Stufenschemas zur symptomatischen Therapie zur Verfügung [11]. Als Nicht-Opioid-Analgetikum wird häufig Metamizol eingesetzt, welches sowohl oral als auch intravenös verabreicht werden kann. Bei meist ausgeprägter Schmerzsymptomatik werden schwache Opioidanalgetika (z.B. Tramadol, Tilidin) oder starke Opioidanalgetika (z.B. Hydromorphon, Fentanyl) erforderlich. Zusätzlich zur fest angesetzten Schmerztherapie kann bedarfsadaptiert Pethidin oder Piritramid als subkutane oder intravenöse Schmerzmittelgabe erfolgen. Bei Verwendung von Opioidanalgetika sollten allerdings die potenziellen gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Obstipation bedacht werden. Die Verwendung von Kombinationspräparaten (z.B. mit Naloxon) kann die Rate an Nebenwirkungen reduzieren.

3.10.2. Interventionelle und operative Therapie

Milde Verlaufsformen der Pankreatitis bessern sich meist rasch bei Flüssigkeitssubstitution und Schmerztherapie. Schwere Verlaufsformen können allerdings zu Komplikationen führen, welche zusätzliche interventionell-radiologische, endoskopische oder operative Therapien notwendig machen. Hierzu zählen angiografische Gefäßverschlüsse bei Blutungen, die Sonografie- oder CT-gestützte Anlage von perkutanen Drainagen oder endosonografisch geführte Anlage von transmuralen Stents zur Drainage von Zysten, WON's oder Abszessen. Sowohl transmural als auch in seltenen Fällen perkutan kann eine endoskopische Nekrosektomie erfolgen. Operationen kommen meist bei therapierefraktären Verläufen der nekrotisierenden Pankreatitis oder bei Komplikationen wie Ileus, Perforationen oder dem abdominellen Kompartmentsyndrom zum Einsatz. Stenosen im oberen Gastrointestinaltrakt oder im DHC können meist mit enteralen bzw. biliären Stents endoskopisch versorgt werden.

In den letzten Jahrzehnten zeigte sich ein deutlicher Wandel im therapeutischen Vorgehen. Früher strebte man eine frühzeitige offene Nekrosektomie an. Dabei zeigte sich eine hohe Mortalität von bis zu 39% [14, 15, 18, 20]. Außerdem werden längere Liegezeiten und vermehrt Fisteln und Bauchwandhernien beschrieben [19]. Daher verschob sich die Therapie in den letzten Jahrzehnten hin zu

minimalinvasiven Therapieoptionen, wobei präferentiell perkutane und endoskopische Drainageverfahren zum Einsatz kommen. In Leitlinien und Empfehlungen weltweit werden diese Verfahren als Therapie der ersten Wahl aufgeführt (AGA, ESGE) [11, 12]. Bereits 1975 erfolgte der erste endoskopische Zugang zu einer peripankreaten Flüssigkeitsansammlung (vermutet wurde eine Pseudozyste mit Kompression des Magens), welche transmural punktiert und die Flüssigkeit aspiriert wurde [21]. Im Jahr 1992 wurde erstmals die endosonografische Drainage durchgeführt. Baron et al. beschrieben 1996 die endoskopische Lavage einer WON. Die erste endoskopische Nekrosektomie wurde 2000 durch Prof. Seifert durchgeführt [49]. Derzeit gilt in allen Leitlinien ein minimal-invasives Step-up Therapieprinzip mit einer Kombination von perkutanen und transluminalen Drainagen von infizierten Nekrosehöhlen als das optimale Vorgehen [11, 12].

3.10.2.1. Indikation und Zeitpunkt der interventionellen Therapie

Die Indikation zur Intervention sollte nach Klinik, Paraklinik und bildgebendem Befund des Patienten gestellt werden. Die Wahl des Verfahrens ist abhängig von der Lokalisation und Ausdehnung des inflammatorischen Prozesses, der Komorbidität des Patienten sowie der lokalen Expertise. Auch die Frage nach Infektion und Kommunikation der Flüssigkeitsansammlung zum Pankreasgangsystem sollte in die Entscheidung mit einbezogen werden [22]. Häufige Indikationen zur Intervention sind infizierte Nekrosen und die symptomatische WON mit therapierefraktären Schmerzen und Kompression von Nachbarstrukturen sowie ein persistierendes Organversagen [19, 23, 44].

Wenn die Klinik des Patienten es zulässt, sollte mit der Intervention bis zu vier Wochen nach Symptombeginn gewartet werden. Durch die bis dahin erfolgte Abkapselung der Nekrosen mit sicherer Umschließung des inflammatorischen Prozesses (WON) und einer besseren Liquifikation durch bereits gelockerte Nekrosen wird die Drainage erleichtert und es kommt seltener zu Komplikationen (Perforation, Blutung) bei der Anlage von inneren Drainagen und bei der Nekrosektomie, da eine bessere Adhärenz zum Gastrointestinaltrakt besteht [1, 17, 22, 44]. Dieses Vorgehen wird auch in den Empfehlungen der AGA und ESGE

präferiert [11, 12]. Trikudanathan et al. verglichen Patienten mit Interventionen vor und nach vier Wochen nach Symptombeginn. Zwar zeigten sich keine Unterschiede in der Komplikationsrate, aber in der Gruppe der frühen Intervention war eine erhöhte Mortalität und eine erhöhte Rate an sekundären Operationen zu verzeichnen. Bei klinischer Notwendigkeit und strenger Indikationsstellung ist eine endoskopische Intervention in den ersten vier Wochen der Erkrankung aber möglich [98]. Zeigt der Patient bereits im früheren Krankheitsstadium Zeichen der Sepsis mit Verdacht auf eine Sekundärinfektion der Nekrosen bzw. der Flüssigkeitssequestrationen, sollte früher interveniert werden. Hier dominiert das primär perkutane Vorgehen mit Applikationen von Sonografie- oder CT-gestützten Drainagen [12] inklusive eines programmierten Spülprinzips. Das infektiöse Material ist mit diesen Maßnahmen rasch auszuschwemmen. Der Krankheitsverlauf wird dadurch positiv beeinflusst [50]. Bei Komplikationen wie dem abdominellen Kompartmentsyndrom muss unabhängig vom Zeitpunkt interveniert werden [44]. Auch hier gilt als oberstes Prinzip ein minimal-invasives chirurgisches Vorgehen.

3.10.2.2. ERCP bei biliärer Pankreatitis

Bei der biliären Pankreatitis kommt es durch die Obstruktion des Pankreasganges zu einer Druckerhöhung im Pankreasgang und einem Rückstau des Pankreassekretes. Die dadurch verursachte Aktivierung von Protrypsinogen bringt die Kaskade der Autodigestion in Gang. [99] Daher sollte eine frühzeitige Beseitigung des Abflusshindernisses erfolgen, um die Kaskade möglichst frühzeitig zu unterbrechen. Die Steinextraktion erfolgt über die Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP). Sollte die Entfernung des Konkrementes nicht gelingen, kann passager ein Stent zur Überbrückung des Abflusshindernisses gelegt werden. Die ESGE empfiehlt die ERCP bei zusätzlich bestehender Cholangitis innerhalb der ersten 24 Stunden, bei laufender Obstruktion ohne Cholangitis innerhalb der ersten 72 Stunden. Für Patienten mit Cholangitis und biliärer Obstruktion zeigten Studien eine reduzierte Komplikationsrate nach Durchführung einer ERCP [11]. Coutinho et al. führten eine Metaanalyse von 10 RCT's durch, welche die ERCP mit einer Kontrollgruppe mit konservativem Vorgehen vergleicht. Hier sind zwar keine Unterschiede in der Nekrosebildung und Entstehung

systemischer Komplikationen nachweisbar, allerdings zeigte sich eine Reduktion lokaler Komplikationen sowie eine schnellere Schmerz- und Fieberreduktion in der ERCP-Gruppe [47].

3.10.2.3. Step up - Approach

Sowohl die perkutanen als auch die endoskopischen und letztlich die minimal-invasiven chirurgischen Verfahren werden gestaffelt angewendet. Zu Beginn werden nach Ausschöpfung der konservativ-supportiven Maßnahmen perkutane oder lumenale Drainageverfahren der infizierten Flüssigkeitssequestrationen eingesetzt. Bei fehlender Besserung von Klinik und Paraklinik trotz Spülinterventionen über die Drainagen wird im nächsten Schritt eine minimal-invasive endoskopische Nekrosektomie durchgeführt. Sollte auch das nicht erfolgreich sein, stehen schließlich minimal-invasive operative Verfahren zur Verfügung. [11, 12]

In den Studien wird meist zwischen endoskopischem und chirurgischem Step up - Approach unterschieden.

Bei den endoskopischen Verfahren steht die endosonografisch geführte transmurale Drainage an erster Stelle. Brunschot et al. beschrieben einen klinischen Erfolg mit alleiniger endoskopischer Drainage in 50% der Fälle [51]. Bei ausbleibendem Erfolg wird die endoskopische Nekrosektomie durchgeführt.

Ergänzend wird als Drainageverfahren die Anlage einer perkutanen Drainage genutzt. Hier zeigen sich klinische Erfolgsraten von 35%-50% [49]. Bei den chirurgischen Verfahren stehen minimalinvasive Eingriffe zur Verfügung. Hierzu gehören VARD (Videoassistiertes Retroperitoneales Debridement) und die laparoskopische Zystogastrostomie. Als Ultima Ratio bleibt die offene Nekrosektomie als invasivstes Verfahren. Je nach Patient, Verlauf und Lage der Nekrosen können die jeweiligen Therapieoptionen kombiniert werden, z.B. durch Kombination endoskopischer und perkutaner Drainageverfahren.

Die Studienlage zeigt eine verminderte Rate an Komplikationen und Mortalität des Step up - Verfahrens im Vergleich zur primären Operation. Die Deutsche Pankreatitis Studien-Gruppe beschrieb 2016 eine Komplikationsrate von 44% in der Step up – Gruppe und 73% in der Gruppe mit offener Nekrosektomie. Die Mortalität lag in der Step up – Gruppe bei 10,5% und in der Gruppe mit offener Nekrosektomie bei 33%. Auch in der PENGUIN-Trial werden weniger Komplikationen und eine geringere

Mortalität in der Gruppe mit Step up - Approach beschrieben [24, 25, 28]. Van Brunschot et al. führten eine gepoolte Analyse von 1980 Patienten durch, von denen 1167 Patienten operativ, 467 Patienten minimal-invasiv chirurgisch und 346 Patienten endoskopisch therapiert wurden. Es zeigte sich eine geringere Mortalität der minimal-invasiv und endoskopisch therapierten Patienten im Vergleich zur offenen Operation [100]. Dass sich die positiven Effekte des Step up - Approachs auch im Langzeitverlauf zeigen, beschreiben Hollemans et al. Das Follow up erfolgte über 86 Monate und ergab eine geringere Rate an Hernien und Pankreasinsuffizienz [52].

Perkutane Drainage

Perkutane Drainagen werden besonders bei hohlorganfernen und ausgedehnten, gekammerten oder fistulierenden WON's als primäre oder begleitende Intervention genutzt. Sie werden meist Sonografie- oder CT-gestützt gelegt [22]. Die perkutane Drainage erlaubt neben der Asservierung der eitrigen Flüssigkeit für ein mikrobiologisches Assessment mit der Möglichkeit der resistogramm gerechten Antibiose die programmierte Spülung der Nekrosehöhle mit Dokumentation der Ein- und Ausfuhr [25]. Besonders bei kritisch kranken septischen intensivpflichtigen Patienten, die nicht primär endoskopiert werden können, ist die perkutane Drainage schnell und effektiv möglich. Sie drainiert die infizierte Flüssigkeit und reduziert den intraabdominellen Druck. Es zeigt sich ein Abfall der Infektparameter und eine klinische Stabilisierung für weitere Interventionen im Verlauf [55, 56]. In etwa 35%-50% der Fälle kann sogar auf eine weitere Intervention verzichtet werden [49]. Ein Vorteil ist auch die bettseitige Durchführung in Lokalanästhesie oder leichter Sedierung [11]. Sugimoto et al. beschreiben außerdem einen Vorteil bei frühzeitiger Anlage zur Verhinderung einer fulminanten Infektion bzw. einer Sepsis [26]. Bei einer infizierten WON mit großem soliden Anteil ist die Erfolgsrate der perkutanen Drainage allein meist geringer [16]. Außerdem werden bei alleiniger perkutaner Drainage mehr persistierende kutane Fisteln beschrieben [24]. Die Komplikationsrate bei Anlage perkutaner Drainagen liegt in einem systematischen Review von Gupta et al. bei 21,4%. Zu den möglichen Komplikationen zählen Blutungen, enterale Fisteln, kutane Fisteln und Infektionen an der Einstichstelle bis hin zur nekrotisierenden Faszitis. Die Mehrheit der Komplikationen war selbstlimitierend oder konservativ beherrschbar [57].

Die meist retroperitoneale Drainage kann als Ultima Ratio auch als Zugangsweg für eine perkutane Nekrosektomie genutzt werden, sollte ein interner Zugang nicht möglich sein [12].

Endosonografisch geführte transmurale Drainage

Die endosonografisch geführte Drainageanlage wurde in den letzten 20 Jahren zunehmend die Methode der Wahl bei hohlorgannahen WON's. Der Eingriff kann in Sedierung erfolgen, die Punktion der WON gelingt unter Sicht und Visualisierung benachbarter Gefäßstrukturen [58].

Der technische Erfolg endosonografischer Drainageanlagen liegt in der Literatur bei 95-99% [18, 20, 28]. Die klinische Erfolgsrate wird in der Literatur mit 45-50% bei alleiniger Drainage ohne Nekrosektomie angegeben [16, 51].

Im Vergleich zur offenen Operation sind weniger Fälle mit Organversagen sowie eine geringere Morbidität und Mortalität (unter 10% versus bis zu 47% bei offener Chirurgie) beschrieben.

Die Komplikationsrate nach endosonografischen Drainagen schwankt in der Literatur zwischen 10% und 36% [59, 60].

Zur Offenhaltung des Zuganges werden Doppelpigtail-Stents, selbstexpandierende Metallstents (SEMS) oder die neueren Lumen apposing metal stents (LAMS) verwendet.

Plastestents, meist in Form von Doppelpigtail-Stents, sind sicher und effektiv, haben aber aufgrund des kleineren Lumens eine höhere Okklusionsrate und dadurch gerade bei der WON mit hohem Anteil an festem Debris eine geringere klinische Erfolgsrate. Da meist multiple Doppelpigtail-Stents gelegt werden müssen, ist die Interventionszeit entsprechend länger. Zusätzlich werden häufigere Reinterventionen beschrieben als bei der Drainage mit Metallstents [60, 62, 63, 66].

SEMS (z.B. biliäre Metallstents oder enterale Stents) zeichnen sich durch ein größeres Lumen mit guten klinischen Erfolgsraten, aber auch durch eine erhöhte Migrationsrate aus. Eine Gerätepassage zur endoskopischen Nekrosektomie ist nicht möglich [15, 54, 60, 61, 62].

LAMS gehören zur neuesten Generation der Stents zur endoskopischen Drainage. Sie sind voll gecouvert, was einer Leckage entgegen wirkt. Sie sind sattelförmig mit je einem Flansch am Ende zur Verankerung in der WON bzw. im Gastrointestinaltrakt. Dadurch zeigt sich eine verminderte Migrationsrate durch eine bessere Apposition

der Wände von WON und Gastrointestinaltrakt. Das große Lumen führt zu guten klinischen Erfolgsraten und ermöglicht außerdem die Passage mit dem Endoskop zur transmuralen Nekroresektomie. Die Komplikationsrate schwankt in der Literatur zwischen 5% und 53%, wobei es sich in einigen Studien um kleine Fallzahlen handelt [54, 62, 63, 67]. Bei LAMS kann es auch zu Spät komplikationen in Form von Burried Stent - Syndrom oder Blutungen kommen. Nach Kollaps der WON sind Arrosionen an der Hinterwand durch das Stentende möglich. Auch Pseudoaneurysma-Blutungen werden beobachtet [64]. In einer Multizenterstudie von Zeissig et al. wurde das Blutungsrisiko mit 3% angegeben [101]. Das Komplikationsrisiko kann durch die zusätzliche Einlage eines Doppelpigtail-Stents durch das Lumen des LAMS reduziert werden [15, 68]. Außerdem kann durch die Einlage eines Doppelpigtail-Stents die Anbindung von Nebenhöhlen an die Haupthöhle erreicht werden [60]. LAMS sind auch in Kombination mit einem Elektrokauter erhältlich, was ein direktes Einbrennen durch die Wand des Gastrointestinaltraktes in die WON ermöglicht. Damit ist die Stentanlage noch schneller und einfacher [49].

In einer Metaanalyse (Bazerbachi et al.) wurden Plastestents, Metallstents und LAMS bezüglich ihrer Komplikationsraten und Erfolgsraten wie folgt verglichen (Tab.3):

	Plastestents	Metallstents	LAMS
Blutung	12,6%	5,6%	6,2%
Migration	5,1%	8,1%	7,8%
Perforation	4,3%	2,8%	3,8%
Okklusion	17,4%	9,5%	7,5%
Regress der WON	80,9%	92,1%	91,5%
Regress der WON nach erster Intervention	43,4%	47,1%	52,3%

Tab.3: Vergleich Plastestents, Metallstents und LAMS

Damit zeigt sich ein Vorteil der Metallstents und insbesondere der LAMS bezüglich des klinischen Erfolges und Komplikationen wie Blutungen und Okklusion. Allerdings war eine höhere Migrationsrate im Vergleich zu Plastestents erkennbar [66].

Insgesamt wird die Verwendung von LAMS empfohlen, aufgrund des kontrovers diskutierten Sicherheitsprofils sind weitere Studien erforderlich [65]. Bezüglich der Liegedauer der Stents gibt es aktuell keine klaren Empfehlungen [18, 30].

Insgesamt unterliegt auch die Technik der endosonografischen Drainageanlage einem zeitlichen Wandel. Gambitta et al. analysierten Daten zur endosonografischen Drainage über 16 Jahre (frühe Phase mit 36 Patienten und späte Phase mit 55 Patienten). Hierbei zeigt sich ein Anstieg der Erfolgsrate von 55% in der frühen Phase auf 96% in der späten Phase. Umgekehrt verhält es sich mit der Mortalität, welche von 11% auf 1,8% reduziert wurde. Damit wird die Technik der endoskopischen Drainage im Laufe der Jahre effektiver und sicherer. Dazu tragen die Entwicklung besserer Geräte sowie neuer Stents (z.B. LAMS) ebenso bei wie die steigende Lernkurve der Endoskopiker. [58]

Endoskopische transmurale Nekrosektomie

Die endoskopische Nekrosektomie erfolgt transmural durch einen liegenden Stent (LAMS) oder nach Reifung des Zugangsweges und Stententfernung, wenn die endoskopische Drainage nicht den gewünschten klinischen Erfolg bringt. In der Literatur wird meist ein therapeutisches Gastroskop verwendet [69, 72]. Als Hilfsmittel zur Nekrosektomie werden Aufsatzkappen, Schlingen, Körbe oder Greifer benutzt [59, 68, 69]. Das Ausmaß der Nekrosektomie wird in verschiedenen Zentren unterschiedlich beschrieben. Einige Kollegen entfernen nur lockere Nekrosen, andere wiederholen die Nekrosektomie so oft, bis eine saubere Höhle mit Granulationsgewebe sichtbar wird [17, 69]. Gardner et al. und Gornals et al. wiederum entfernen ausschließlich lockere Nekrosen und wiederholen die Nekrosektomie nur bei klinischer Notwendigkeit [19, 70].

Im Vergleich zur minimal invasiven chirurgischen Nekrosektomie (VARD) zeigte die PENGUIN-Trial in der endoskopischen Gruppe geringere IL-6-Werte, weniger Fälle mit Multiorganversagen und eine geringere Rate an Fisteln [4].

Der klinische Erfolg liegt bei 69,7% bis 100% nach ein bis sechs Nekrosektomie-Sitzungen. Die Komplikationsrate schwankt zwischen null und 46%, die Mortalität zwischen null und 12%. Für diese Daten werteten Jha et al. 15 Studien aus [60].

Gardner et al. beschreiben eine Verbesserung der klinischen Erfolgsrate von 45% bei alleiniger endoskopischer Drainage auf 88% nach Durchführung der

endoskopischen Nekrosektomie [16]. Dennoch ist die endoskopische Nekrosektomie weiterhin eine Herausforderung, da sie zeitaufwendig ist, keine spezifischen Hilfsmittel existieren und es keine standardisierte Herangehensweise gibt [15].

Perkutane Nekrosektomie

Besonders parakolische und infrarenale Nekroseareale sind oft mittels Endosonografie nicht erreichbar und werden primär mittels perkutaner Drainage therapiert. Sollte es dennoch nicht zu einer klinischen Besserung kommen, besteht die Möglichkeit der perkutanen Nekrosektomie entlang der perkutanen Drainage. Unter Kontrastmittelgabe über die perkutane Drainage unter Durchleuchtung kann ein Führungsdraht im Nekroseareal platziert und anschließend mit einem dünnen Endoskop inspiziert werden. Bei Nachweis großer Nekrosemenngen kann nach einer Inzision und Dilatation ein Gastroskop in der Nekrosehöhle platziert werden. Mittels Schlingen, Zangen und Netzen können lockere Nekrosen entfernt werden. Der Vorgang kann bei Bedarf wiederholt werden, zwischen den Sitzungen werden großlumige Drainagen eingelegt [73].

Auch Castellanos et al. beschreiben diese Form der perkutanen Nekrosektomie über eine translumbale Inzision [27].

Goenka et al. nutzten ein ähnliches Verfahren unter dem Namen der Sinus Tract Endoscopy und verzeichneten eine klinische Erfolgsrate von 90%. [71]

Chirurgische Verfahren

Zu den operativen Verfahren gehören minimalinvasive Verfahren und offene Operationen. Häufig kommt die offene Operation zum Einsatz, wenn die minimalinvasiven Therapien keine klinische Besserung bringen. Die Erfolgsrate der offenen Operation liegt bei fast 100%, allerdings werden erhöhte Raten an Morbidität (34-95%) und Mortalität (6-47%) beschrieben [33, 60]. Die Operation kommt häufig aufgrund von Komplikationen wie Perforationen, Ileus oder dem abdominellen Kompartiment-Syndrom zum Einsatz.

Als minimalinvasive Verfahren werden häufig eingesetzt:

- Videoassistiertes retroperitoneales Debridment (VARD): Dabei wird eine ca. 5cm große Inzision, meist in der linken Flanke, gesetzt und die lockeren Nekrosen werden unter Sicht mit dem Laparoskop entfernt [12]. Im Vergleich zur offenen Nekrosektomie zeigten sich hier eine kürzere Interventions- und

Liegezeit sowie eine verminderte Rate an Komplikationen und Todesfällen [16, 59].

- Laparoskopische Zystogastrostomie mit Nekrosektomie: Der Eingriff findet in Narkose statt und erfordert drei Inzisionen. Nach Anlage eines Pneumoperitoneums erfolgt eine Gastrostomie mit Zugang in die WON über die Magenhinterwand. Die Zystogastrostomie wird mittels Stapler hergestellt. Gleichzeitig kann die Nekrosektomie mit der Zange erfolgen. Zur Spülung kann eine nasogastrische Sonde platziert werden [59].

Die minimalinvasiven chirurgischen Verfahren zeigen eine geringere Komplikationsrate im Vergleich zur offenen Operation.

Kombinierte Therapien

Hierbei werden interne und perkutane Drainagen kombiniert. Besonders geeignet ist das Verfahren bei ausgedehnten Nekrosehöhlen bis in das kleine Becken und parakolischen Senkungsabszessen. Eine retrospektive Studie zeigte im Vergleich zu einem rein perkutanen Vorgehen eine kürzer Liegezeit, weniger Diagnostik (CT's) und Interventionen. Außerdem traten keine Hautfisteln auf [1, 60, 74].

Auch über die Anlage einer nasozystischen Spülsonde kann der Effekt der kombinierten Drainage erreicht werden. Tamura et al. zeigten eine schnellere Resorption der WON und eine geringere Anzahl an Nekrosektomien bei Verwendung einer nasozystischen Spülsonde. Weniger erfolgreich ist die zusätzliche Spülung bei einem großen Anteil fester Bestandteile in der WON. [77]

Zum Vergleich von endoskopischem und chirurgischem Step up – Verfahren wurden Studien durchgeführt. In den meisten Studien ließ sich zwar kein Unterschied bezüglich der Mortalität oder Majorkomplikationen feststellen, allerdings zeigten sich wesentliche Vorteile bei Verwendung des endoskopischen Step up - Approachs [24, 49, 51, 53, 59, 75, 76]:

- weniger Pankreasfisteln
- kürzere Liegezeit
- schnellere Mobilität und bessere Lebensqualität
- Sedierung statt Narkose
- geringeres Gewebetrauma mit verminderter proinflammatorischer Reaktion
- weniger Hernien

- weniger Patienten entwickelten ein SIRS
- weniger Patienten entwickelten ein neu aufgetretenes Organversagen

Van Brunschot et al. zeigten in ihrer gepoolten Analyse von 1980 Patienten eine geringere Mortalität der endoskopisch therapierten Gruppe im Vergleich zur minimal-invasiven und offen chirurgischen Gruppe, unabhängig vom Schweregrad der Pankreatitis [100].

Somit ist das endoskopische Step up –Verfahren aktuell das Verfahren der Wahl und wird durch die AGA und ESGE empfohlen, wobei stets individuell entsprechend des Krankheitsverlaufes des Patienten auch kombinierte Verfahren diskutiert werden müssen. Operative Verfahren sind wichtig zur Therapie von Komplikationen und als Ultima ratio bei therapierefraktären Verläufen.

4. Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, die Daten der Patienten mit akuter nekrotisierender Pankreatitis, die im Zeitraum von 2004 bis 2019 am SRH Wald-Klinikum Gera endoskopisch interventionell mit einer Nekrosektomie behandelt wurden, einer gezielten Analyse zu unterziehen. Anhand der individualisierten Behandlungsmodalitäten, die je nach Schweregrad und Ausprägung der Walled-off Nekrosen modifiziert wurden, soll ein Behandlungsalgorithmus entwickelt werden, der ein standardisiertes und gleichfalls individualisiertes Vorgehen mit hoher technischer und klinischer Erfolgsrate erlaubt.

5. Material und Methoden

5.1. Studiendesign und Einschlusskriterien

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Fallstudie. Einschlusskriterium war die nekrotisierende Pankreatitis mit symptomatischer oder bestätigter infizierter WON, bei der eine endoskopische oder perkutane Nekrosektomie durchgeführt wurde. Im Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2019 wurden über das DRG-Abrechnungssystem des SRH Wald-Klinikums Gera alle Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis herausgefiltert. Anhand von Arztbriefen und Befunden von Sonografien, Endoskopien und Schnittbildgebung wurden die Patienten ausgewählt, die aufgrund einer WON eine Nekrosektomie erhielten. Die zu analysierenden Daten wurden aus Arztbriefen des SRH Wald-Klinikums Gera und aus Voraufenthalten in externen Kliniken, aus Patientenkurven und Befunden der Bildgebung und Endoskopie entnommen. Die entsprechenden Dokumente, Patientenkurven und Arztbriefe stammten aus dem Zentralarchiv, dem elektronischen Archiv Hydmeda und den klinikinternen Computerprogrammen Orbis und SonoWin. Die Laborparameter wurden dem Programm Synlab entnommen.

Die Daten wurden im Programm Windows Excel tabellarisch aufgeführt. Anhand dieser Tabelle konnten Anzahlen, Minimal- und Maximalwerte sowie Mittelwerte und der Median errechnet werden. Tabellen und Diagramme wurden mit dem Programm Excel und PowerPoint erstellt.

5.2. Patienten und analysierte Variablen

In den Jahren 2004 bis 2019 wurden 4748 Patienten mit akuter Pankreatitis behandelt. In 3723 Fällen handelte es sich um eine ödematöse Pankreatitis, bei 1025 Patienten waren in der Bildgebung Nekrosen nachweisbar. Bei 899 Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis waren konservative Therapieansätze oder Drainageverfahren ausreichend, in 126 Fällen wurde eine Nekrosektomie notwendig. Diese Kohorte von 126 Patienten wurde für die weitere Analyse verwendet (Abb. 2).

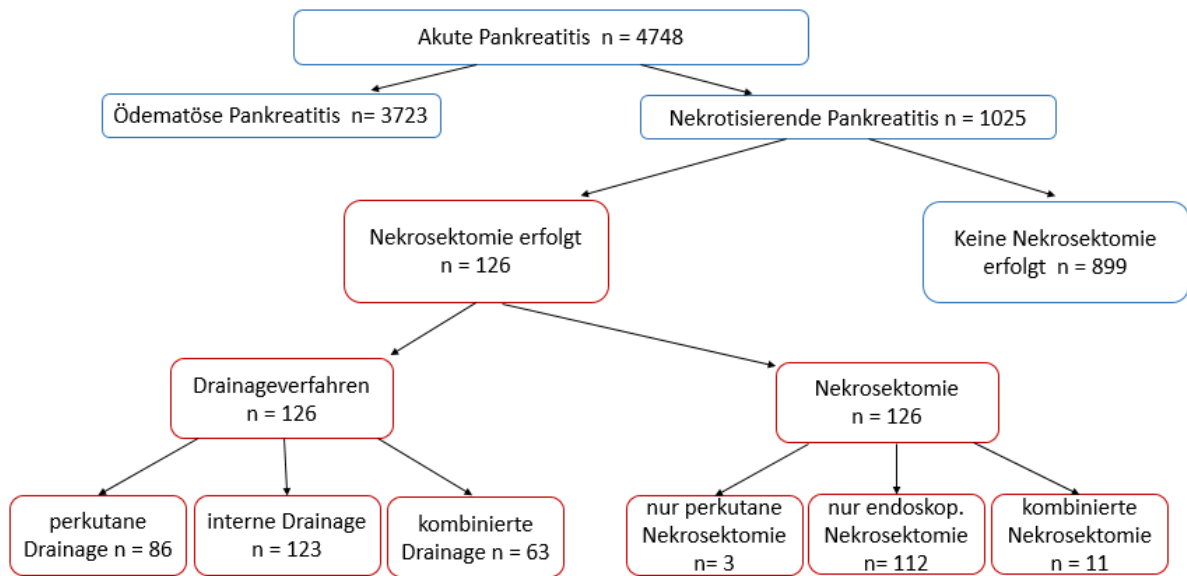


Abb. 2: Analyisierte Patientenkohorte

Geschlecht

Das Patientengut setzt sich aus 65,1% männlichen Patienten (n=82) und 34,9% weiblichen Patienten (n=44) zusammen. Damit besteht die Kohorte zu fast zwei Dritteln aus männlichen Patienten.

Alter

Das Alter der Patienten liegt zwischen 25 und 91 Jahren. Der Mittelwert beträgt 59,4 Jahre, das mediane Alter beträgt 60 Jahre. Am häufigsten sind Patienten zwischen 41 und 80 Jahren betroffen (n=108, 85,7%, Abb. 3).

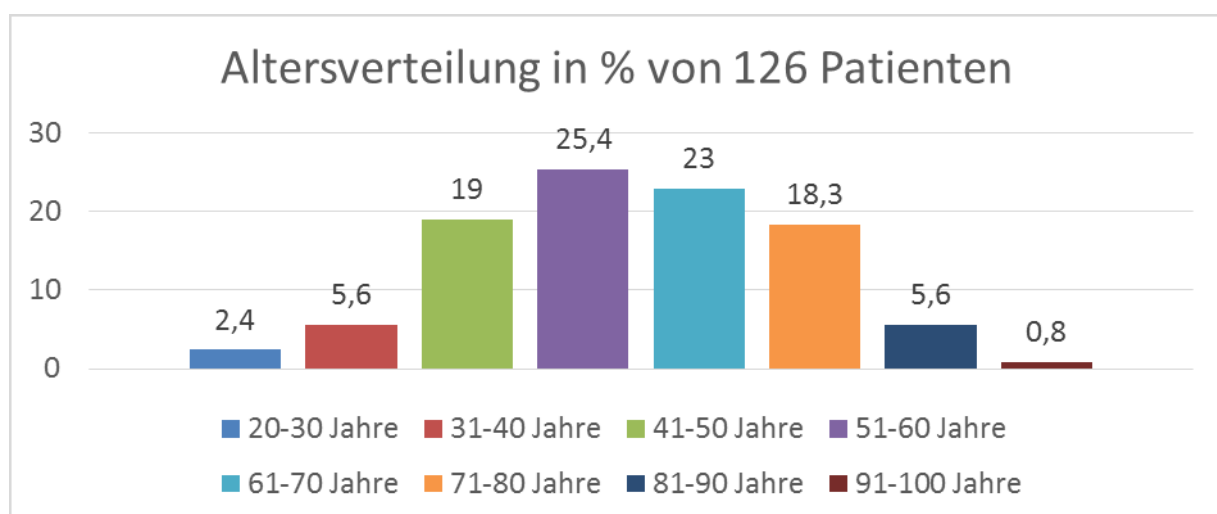


Abb. 3: Altersverteilung der Kohorte

Aufnahmezeitpunkt und Liegedauer

Zu den zeitlichen Faktoren gehörte die Zeitdauer in Tagen vom Symptombeginn der Pankreatitis bis zur Aufnahme in das SRH Wald-Klinikum Gera. Diese Dauer wurde anhand anamnestischer Angaben in Rettungsstellenprotokollen und Arztbriefen errechnet, bei fehlenden Zeitangaben wurde die Dauer als „unbekannt“ eingestuft. Es wurde außerdem analysiert, ob es sich um eine direkte Aufnahme über die Notaufnahme oder um die Zuweisung aus einer externen Klinik handelte. Hierfür wurden Rettungsstellenprotokolle und Verlegungsbriefe betrachtet. Im Falle einer Verlegung von Extern wurde die Dauer des Voraufenthaltes in der externen Klinik in Tagen angegeben. Die Dauer des stationären Aufenthaltes im SRH Wald-Klinikum Gera wurde anhand der Daten im Entlassungsbrief ermittelt. Die Gesamtliegezeit ergab sich aus der Summe des Voraufenthaltes in einer externen Klinik und der Liegezeit im SRH Wald-Klinikum Gera bei verlegten Patienten. Bei Aufnahme über die Rettungsstelle entsprach die Gesamtliegezeit der Dauer des stationären Aufenthaltes im SRH Wald-Klinikum Gera. Anhand von Verlegungs- und Entlassungsbriefen sowie des Krankendeckblattes wurde außerdem der Aufenthalt auf der Intensivstation oder IMC in Tagen ermittelt.

Genese der Pankreatitis

Die Genese der Pankreatitis wurde anhand der Anamnese, bekannten Vorerkrankungen, der Laborchemie und den Befunden von Bildgebung und Endoskopie ermittelt. Die Einteilung erfolgte in folgende Kategorien: Biliäre Pankreatitis, nutritiv-toxische Genese, akuter Schub einer chronischen Pankreatitis, iatrogene Genese und idiopathische Ursachen. Fehlten Angaben zur Genese, wurde sie als „unbekannt“ kategorisiert.

Schweregrad

Der Schweregrad wurde anhand des APACHE II – Scores (Abb. 1, Seite 16) in drei Kategorien eingeteilt. Anhand der Gesamtpunktzahl wurde die Pankreatitis in mild (0-9 Punkte), moderat (11-24 Punkte) und schwer (25 oder mehr Punkte) unterteilt.

Klinik und Paraklinik

Bezüglich der Klinik wurden die drei Symptome Abdominalschmerz, Fieber (definiert als gemessene Körpertemperatur von mindestens 38°C) und Ikterus betrachtet.

Die Laborchemie bei Aufnahme wurde hinsichtlich der Infektwerte, der Lipase und des Calciumwertes betrachtet. Zu den Infektwerten gehörten das C-Reaktive Protein (CRP in mg/dl), die Leukozytenzahl (in Gpt/l) und das Procalcitonin (PCT in ng/ml). Die Lipase (in µmol/l) und das Calcium im Serum (in mmol/l) wurden als Pankreatitismarker angegeben.

Charakterisierung der Nekrosen

Die Beschreibung der WON erfolgte hinsichtlich ihrer Komplexität, ihrer Lage zum Pankreas und der Frage nach Infektion.

Solitäre WON's wurden in der Bildgebung als gut abgrenzbare, meist ovale oder rundliche Areale beschrieben, wohingegen komplexe Nekrosehöhlen irreguläre Ausläufer, Fistelstraßen oder fuchsbauartige Gänge aufwiesen.

Weiterhin wurde zwischen intrapancreanen, extrapancreanen und kombinierten Nekrosen unterschieden, was mittels Kontrastmittel-CT oder Kontrastmittel-Sonografie nachgewiesen wurde.

Schließlich wurde eine WON als infiziert bezeichnet, wenn die mikrobiologische Untersuchung nach Feinnadelpunktion oder Sekretgewinn bei der ersten Intervention einen Erregernachweis erbrachte. Hierfür wurden die mikrobiologischen Befunde aus Arztbriefen und Synlab analysiert.

Erregerspektrum und antimikrobielle Therapie

Bei den infizierten Nekrosehöhlen wurden Art und Anzahl der Erreger betrachtet. Es wurden Bakterien, multiresistente Bakterien und Pilze aufgeführt und ausgezählt. Bezüglich der antimikrobiellen Therapie wurden antibiotische und antimykotische Medikamente vor und nach Erhalt des Resistogrammes analysiert. Außerdem wurde die Anzahl verschiedener antimikrobieller Medikamente pro Patient ausgezählt.

Diagnostik

Zur Diagnostik gehören die Abdomensonografie, die rein diagnostische Endosonografie ohne Intervention, die Computertomografie und die Magnetresonanztomografie. Außerdem wurde der Anteil an diagnostischen Feinnadelpunktionen vor Intervention aufgeführt.

Erste Intervention

Als wichtiger Parameter wurde die Zeit vom Symptombeginn der Pankreatitis bis zur ersten Intervention ausgerechnet. Hierbei wurden auch Interventionen einbezogen, die bei verlegten Patienten bereits in der externen Klinik stattfanden. Auch die Art der ersten Intervention wurde aufgeführt.

ERCP

Bei der ERCP wurden die Notfall-ERCP (innerhalb der ersten 48 Stunden) und die ERCP im Verlauf unterschieden. Außerdem wurde aufgeführt, ob eine Stenteinlage in den Ductus pancreaticus oder den Ductus hepatocholedochus erforderlich war.

Perkutane Drainage

Bei Betrachtung der perkutanen Drainage wurde der Zeitabstand zum Symptombeginn errechnet. Außerdem wurde die Art der Drainage-Anlage in CT- und Sonografie-gestützt unterteilt. Größe, Liegedauer in Tagen und Spülmenge in ml/h wurden analysiert.

Endosonografisch geführte interne Drainagen

Auch bei der endosonografisch geführten Drainageanlage wurde die Zeit zwischen Symptombeginn und Drainageanlage berechnet. Die verwendeten Drainagen wurden in Doppelpigtail-Stents, Axios-Stents und sonstige Stents unterteilt und es wurden die entsprechenden Liegezeiten der Stents bestimmt.

Kombinierte Drainagen

Die Kombinierte Drainage wurde definiert als gleichzeitiges Auftreten einer internen und einer perkutanen Drainage. Betrachtet wurden dabei die Liegedauer in Tagen und die Spülmenge über die perkutane Drainage in ml/h.

Nekrosektomie

Hierbei wurde die Zeit vom Symptombeginn bis zur ersten Nekrosektomie sowie die Zeit von der Aufnahme im SRH Wald-Klinikum Gera bis zur ersten Nekrosektomie aufgeführt. Die Gesamtzahl an internen und perkutanen sowie operativen Nekrosektomien pro Patient wurde dargestellt. Außerdem wurde beschrieben, ob es sich um eine partielle oder komplette Nekrosektomie handelt. Eine Nekrosektomie wurde als komplett beschrieben, wenn Granulationsgewebe, aber keine Nekrosen mehr sichtbar waren. Bei der endoskopischen Nekrosektomie wurde die Zeitspanne zwischen Anlage der internen Drainage und der Nekrosektomie berechnet. Der Zugangsweg wurde in transgastrisch, transbulbär, transduodenal und transkolisch unterteilt. Die Notwendigkeit einer Ballondilatation wurde ebenso aufgeführt wie die Verwendung von Hilfsmitteln wie Schlingen, Körben und Saug-Kappen. Schließlich wurde analysiert, ob nach der endoskopischen Nekrosektomie zusätzliche Doppelpigtail-Stents eingelegt wurden.

Gesamtzahl der Interventionen

Die Gesamtzahl der Interventionen umfasst alle Interventionen, die aufgrund der nekrotisierenden Pankreatitis im Indexaufenthalt durchgeführt wurden. Neben ERCP's, perkutanen und endosonografisch geführten Drainagen zählten hierzu auch Operationen, Interventionen aufgrund von Komplikationen und supportive Interventionen wie PEG-Anlagen.

Komplikationen

Zu den Komplikationen wurden sowohl interventionsbedingte Komplikationen als auch Komplikationen durch die Grunderkrankung gezählt. Unterteilt wurden die

Komplikationen in folgende Kategorien: SIRS/Sepsis, Organversagen, Multiorganversagen, Blutungen, Perforationen und der Tod des Patienten. Außerdem wurde die Notwendigkeit einer Operation aufgeführt.

Klinik und Paraklinik bei Entlassung

Zum Entlassungszeitpunkt wurden nochmals die Schmerzen, das CRP und die Leukozyten betrachtet. Bei den Schmerzen wurde zwischen gleichbleibenden Schmerzen, regredienten Schmerzen und der Schmerzfreiheit unterschieden.

Liegende Stents bei Entlassung

Bei der Entlassung wurden Art und Anzahl der liegenden Stents erfasst. Dazu zählten externe Drainagen, Doppelpigtail-Stents, Axios-Stents und sonstige Stents.

Geplante Wiederaufnahme

Anhand der im Entlassungsbrief vermerkten Termine zur Wiederaufnahme wurde die durchschnittliche Zeit zwischen Entlassung und Wiederaufnahme zur Kontrolle und Stententfernung berechnet.

Reinterventionen

Stellten sich Patienten aufgrund von Beschwerden vor dem geplanten Wiederaufnahmetermin vor, wurden alle weiteren Interventionen in der Kategorie Reintervention zusammengefasst. Dabei wurden Art und Anzahl der Reinterventionen betrachtet.

Geplante Wiederaufnahme und Stententfernung

Im Rahmen der Wiederaufnahme wurden Ergebnisse der Sonografie und, falls erfolgt, die Ergebnisse der ERCP analysiert. Außerdem wurde die tatsächliche Zeit zwischen der Entlassung nach dem Indexaufenthalt und der Stententfernung berechnet.

Follow up

Bei den Patienten, die aufgrund verschiedener Ursachen im späteren Verlauf nochmals in der Klinik vorstellig waren, wurden auch hier die Ergebnisse der Sonografie und, falls erfolgt, der ERCP betrachtet, um die Rezidivrate zu ermitteln. Bei einigen Patienten kam es zum Lost of Follow up. Hier wurden Hausärzte und weiterbehandelnde Kliniken angeschrieben. Bei etwa der Hälfte dieser Patienten konnte so der weitere Verlauf ermittelt werden.

Outcome - klinischer Erfolg

Der klinische Erfolg wurde definiert als Entlassung ohne Notwendigkeit einer Operation.

5.3. Interventionelle Methoden und Material

5.3.1. Sedierung

Die endoskopischen Eingriffe erfolgten meist unter Sedierung mittels Propofol und Midazolam bei entsprechender permanenter Monitorüberwachung von Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung. Bei kritisch kranken oder aspirationsgefährdeten Patienten wurde der Eingriff aber auch nach Schutzintubation unter anästhesiologischer Überwachung durchgeführt. Perkutane Punktionen erfolgten in der Regel unter Lokalanästhesie mit Xylocain oder bei sehr unruhigen Patienten unter Sedierung mit Propofol.

5.3.2. ERCP

Die ERCP erfolgt in Linksseitenlage. Nach Einführung des flexiblen Endoskops und Einstellung der Papille erfolgt die Sondierung derselben. Durch Kontrastmittelapplikation unter Durchleuchtung kann das biliäre Gangsystem visualisiert werden, um die Ursache des Abflusshindernisses zu eruieren (Abb. 4). Im

Fall der biliären Pankreatitis besteht das Ziel in der anschließenden Steinentfernung. Hierfür ist in der Regel die Erweiterungspapillotomie (EPT) erforderlich. Anschließend kann das Konkrement mittels Korb entfernt werden (Abb.5).

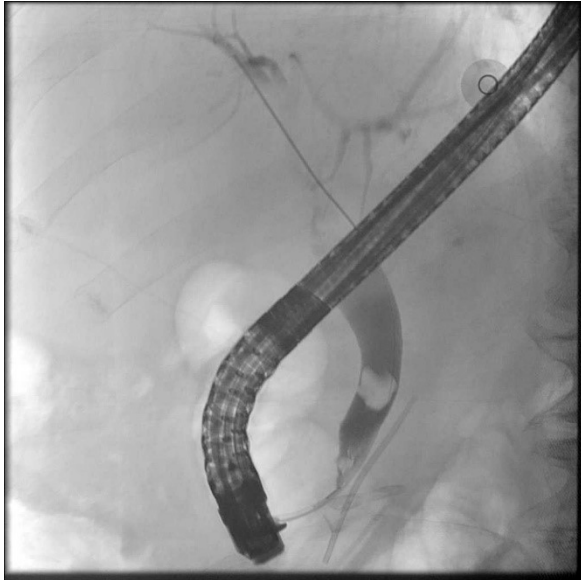


Abb. 4: Konkrement im DHC (ERCP)



Abb. 5: Konkremententfernung mit Korb

Bei schlechtem Kontrastmittelabfluss oder bei frustraner Steinentfernung wird eine Plastikprothese zur Offenhaltung des DHC eingelegt. Die ERCP ermöglicht auch die Darstellung des Pankreasganges. Sollte via Kontrastmittelgabe eine Gangleckage darstellbar sein, kann die partielle Gangruptur ebenfalls durch eine Plastikprothese überbrückt werden.

Gerät/Material	Firma	Größen
Flexibles Endoskop	TJF Q 180 800, Olympus	
Papillotom	TRUEtome, Boston Scientific	
Führungsdraht	Jagwire, Boston Scientific	0,035in x 450cm
Korb	Steinfänger EasyCatch, MTW	Durchmesser 1,8mm
Plastprothese DHC	EndoFlex gerade Gallengangsprothese	7/8,5/10 Fr
Plastprothese DP	EndoFlex Pancreatic Stent	7 Fr

Tab. 4: Material für die ERCP

5.3.3. Anlage perkutaner Drainagen

Nach Festlegung der optimalen Punktionsstelle im abdominalen Ultraschall, der Desinfektion und Lokalanästhesie mittels Xylocain sowie einer Stichinzision erfolgt die sonografisch gestützte Einlage einer Pigtaildrainage in Direktpunktionstechnik. Nach Visualisierung der korrekten Lage wird Sekret für die mikrobiologische Diagnostik asserviert. Anschließend wird die Drainage angespült, um die optimale und individuelle stündliche Spülmenge mit Kochsalzlösung festzulegen. Die Drainage wird durch eine Haltenaht fixiert. Auf Station erfolgt die Dokumentation von Einfuhr und Ausfuhr über die Drainage.

Verwendet wurden dabei im Laufe der Jahre jeweils die Sonografie-Geräte der neuesten Generation der Firmen Siemens, Hitachi und Canon.

Bei den verwendeten Drainagen handelt es sich um die Drainagen PerkuCess der Firma Peter Pflugbeil GmbH (meist 10 Fr, Abb. 6).

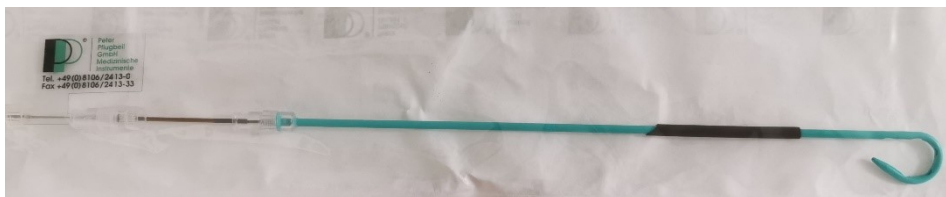


Abb. 6: Drainage PerkuCess (klinikinternes Bild)

5.3.4. Endosonografisch geführte Anlage interner Drainagen

Die Anlage interner Drainagen mittels Endosonografie ermöglicht den transmuralen Zugang auch bei fehlendem Bulging oder vermehrter Vaskularisation im Oberbauch, etwa bei einer portalen Hypertension. Präinterventionell erfolgt die Gabe von 2 Gramm Ceftriaxon, sofern der Patient nicht bereits antibiotisch anbehandelt wurde. Falls notwendig erfolgt außerdem die Optimierung der Gerinnungssituation.

Nach Sedierung und Lagerung wird eine longitudinale EUS-Sonde eingeführt und die WON wird dargestellt. Die WON wird hinsichtlich ihrer Wandstärke, ihres Inhaltes und der Länge des Zugangsweges analysiert. Außerdem wird die Umgebung der WON mittels Farbdoppler auf umgebende Gefäße untersucht. Erst nach Einstellung des optimalen Zugangsweges und einer stabilen Positionierung des Gerätes wird mit der Anlage der internen Drainage begonnen. Je nach geplanter Stentart kann dies auf zwei Wegen erfolgen:

1) Bei Verwendung von LAMS (Hot Axios – Stent) mit Hochfrequenz-Brennfunktion am Stentträgersystem erfolgt die Stenteinlage durch direktes Einbrennen in die WON. Anschließend wird der Stent unter Sicht freigesetzt (Abb. 9) und das sich entleerende Sekret wird abgesaugt.

2) Bei Verwendung von LAMS (Axios-Stent, Abb. 7) ohne Hochfrequenz-Brennfunktion oder Plastestents wird die WON mit einer 19G-Nadel punktiert. Es wird immer Sekret für die mikrobiologische Untersuchung abgesaugt. Anschließend wird Kontrastmittel in die WON appliziert. Unter Durchleuchtung kann nach Kontrastmittelinstitution die Ausdehnung der WON mit etwaigen Fisteln oder fuchsbauartigen Verzweigungen dargestellt werden. Anschließend wird ein Führungsdraht eingelegt und der Zugang zur WON wird durch ein Hochfrequenz-Ringmesser hergestellt. Falls notwendig, kann der Zugang mittels Ballondilatation erweitert werden. Danach ist die Einlage von Doppelpigtail-Stents oder LAMS möglich (Abb. 8). In den letzten Jahren wird außerdem ein Doppelpigtail-Stent als Sicherungsstent durch den LAMS gelegt, um die Stentreibung an der Zystenwand und damit einhergehende Komplikationen wie Blutungen oder eine Obturation des Metallstents durch Debris zu minimieren.

Im Rahmen dieser Arbeit kamen zu Beginn des Beobachtungszeitraumes Plastestents zum Einsatz. Im weiteren Verlauf wurden zunehmend Metallstents benutzt. Seit der Einführung der LAMS wird diese Stentart präferiert. LAMS wurden 2011 im SRH Wald-Klinikum erstmals genutzt.



Abb. 7: Axios-Stent (Quelle: Homepage von Boston Scientific)



Abb. 8: Doppelpigtail-Stents und Axios-Stent nach Entfernung (klinikinternes Bild)

Gerät/Material	Firma	Größen
EUS-Gerät, longitudinal	EG 3870UTK, Hitachi	
Punktions-Nadel	Cook Medical Olympus EZ Shot 3Plus	19 G
Führungsdraht	Jagwire Boston Scientific	0,035in x 450cm
Ringmesser	MTW, Modell Prof. Dr. U. Will	Durchmesser 5 Fr
Dilatationsballons	Boston Scientific	6mm, 20mm
Doppelpigtailprothese	Endo-Flex	8,5 Fr
Metallstents	Wallstent Biliary Boston Scientific Hanarostent Biliary MIT WallFlex Enteral Duodenal Stent	10x60mm 10x80mm 22x60mm
LAMS	Axios Boston Scientific Hot Axios Boston Scientific	10/15/20 x 10mm 10/15/20 x 10mm

Tab. 5: Material für die endosonografische Drainage

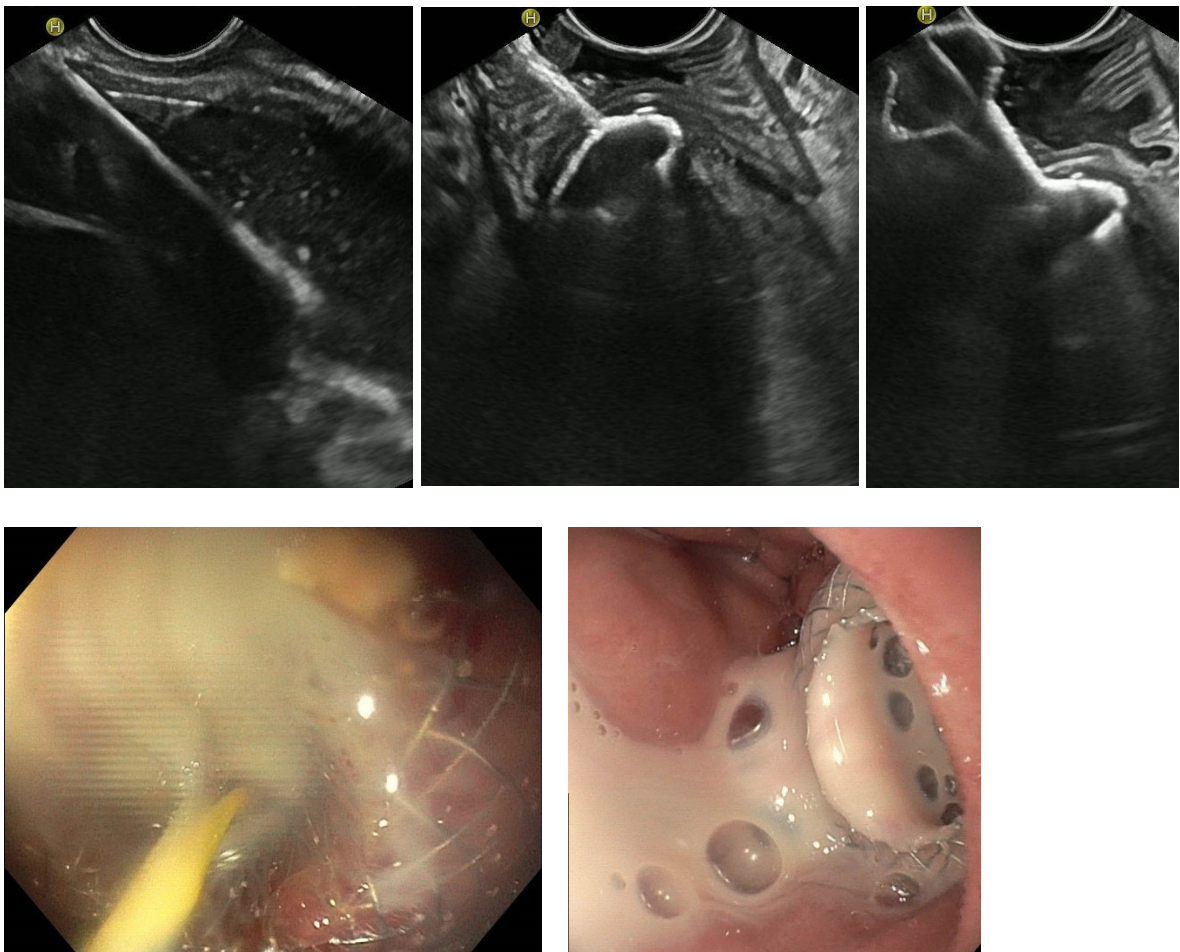


Abb. 9: Anlage Axiosstent und eitrige Sekretion via Axios-Stent (Klinikinterne Bilder)

5.3.5. Endoskopische und perkutane Nekrosektomie

Bei fehlender klinischer Besserung trotz interner und ggf. kombinierter externer Drainage erfolgt nach ca. zwei bis drei Tagen die endoskopische Nekrosektomie. Nach Einführung eines therapeutischen Gastroskops erfolgt die Inspektion des luminalen Stentanteils. LAMS können direkt passiert werden, falls noch keine vollständige Öffnung des Stents erfolgt ist, kann die Ballondilatation auf 20mm erfolgen. Andere Stents müssen vor der Passage in die WON entfernt werden. Die Endoskopie der WON erfolgt vorsichtig unter CO₂-Insufflation. Lockere Nekrosen werden durch Einsaugen in eine Aufsatzkappe entfernt. Auch Schlingen (Abb. 10) und Körbe kommen zum Einsatz, um größere Nekrosen zu fassen. Adhärente Nekrosen werden nicht entfernt, hier erfolgt je nach Klinik ggf. eine Reintervention. Nach dem Debridement wird die Nekrosehöhle nochmals inspiziert, um Fisteln mit Eitersekretionen zu detektieren. Nach Sondierung, Kontrastmittelgabe und Durchleuchtung kann hier über die Einlage von Pigtail-Prothesen die Drainage von Nebenhöhlen erfolgen. Nach Verlassen der Nekrosehöhle werden ggf. neue oder zusätzliche Pigtail-Stents zur Offenhaltung des Zuganges eingelegt (Tab. 6).

Gerät/Material	Firma	Größen
Gastroskop, therapeutisch	GIF 1TQ160, Olympus	
Dilatationsballon	Boston Scientific	20mm
Saugkappe	Inoue-Kappe, Olympia MAJ 291 oder 296	
Schlinge	Polypektomieschlinge "Kudo-Snare", MTW	2,6mm x 230cm
Korb	Twist'n'catch, medwork	35mm
Netz	Octopus Bergenetz, medwork	30mm
Doppelpigtailprothese	Endo-Flex	8,5 Fr

Tab. 6: Material für die endoskopische Nekrosektomie

Bei der perkutanen endoskopischen Nekrosektomie (Abb. 11-13) wird die zuvor gelegte perkutane Drainage entfernt. Der Zugang wird mittels Bougierung erweitert, anschließend wird das Endoskop eingeführt. Nach der Entfernung der Nekrosen wird wieder eine großlumige Drainage eingelegt (36-48 Chr).

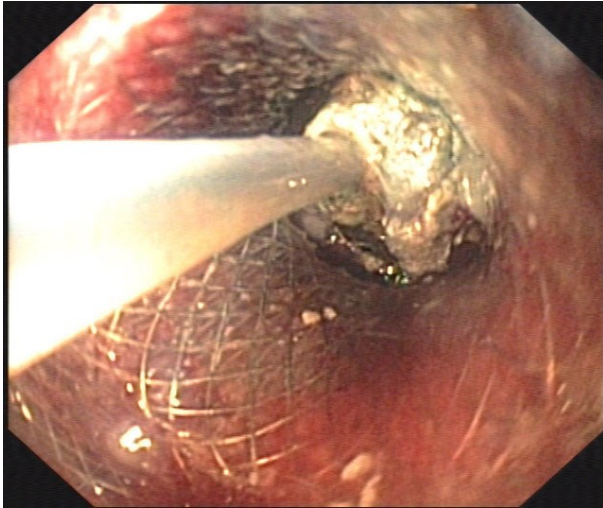


Abb. 10: Nekrosectomie via Axios-Stent

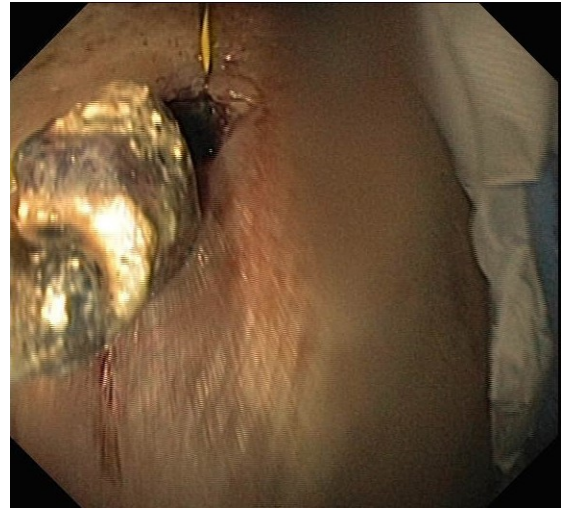


Abb. 11: Nekrosectomie perkutan

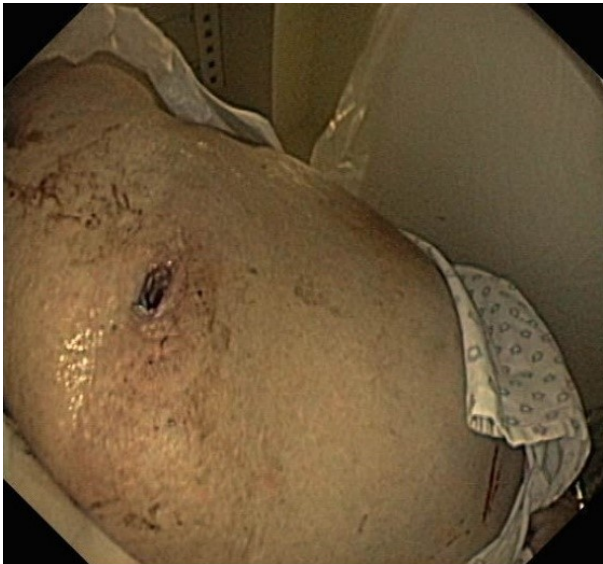


Abb. 12: Zugang für die perkutane Nekrosectomie

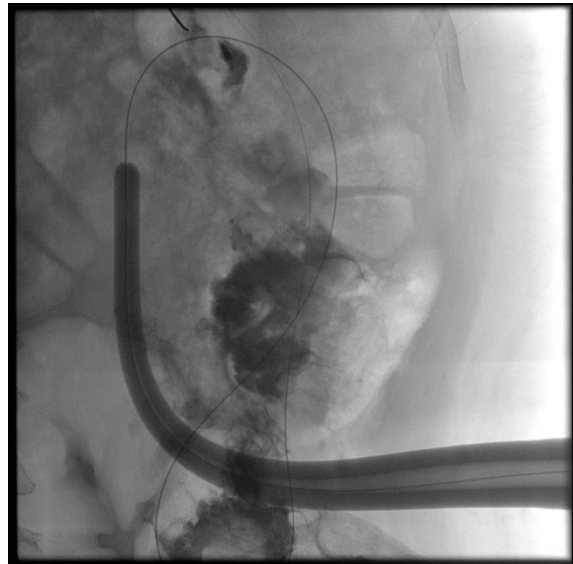


Abb. 13: Perkutane Nekrosectomie in der Durchleuchtung (jeweils klinikinterne Bilder)

6. Ergebnisse

6.1. Stationäre Liegezeiten

Die Verlegung aus externen Kliniken in das SRH Wald-Klinikum Gera erfolgte bei 79 der 126 Patienten (62,7%). In der externen Klinik verbrachten diese Patienten bereits median 20 Tage (Minimum ein Tag, Maximum 76 Tage). Die Zeit zwischen Symptombeginn und der Aufnahme in das SRH Wald-Klinikum Gera betrug im Durchschnitt 23,5 Tage (Minimum null Tage bei sofortiger Vorstellung, Maximum 360 Tage bei initialer Pankreatitis im Vorjahr). Der stationäre Aufenthalt im SRH Wald-Klinikum Gera dauerte median 19 Tage (Minimum 5 Tage, Maximum 176 Tage). Davon lagen 45,2% der Patienten (n=57) auf einer Intermediat Care Station oder Intensivstation für durchschnittlich 33,1 Tage (Minimum zwei Tage, Maximum 176 Tage). Insgesamt ergab sich eine Gesamtliegezeit zwischen 8 und 232 Tagen (Mittelwert 44,5 Tage, Median 35 Tage).

6.2. Genese der nekrotisierenden Pankreatitis

Bei 16,7% der Patienten (n=21) war die Genese der Pankreatitis anhand der Aktendurchsicht nicht zu eruieren. In 33,3% der Fälle (n=42) zeigte sich eine biliäre Genese der Pankreatitis als häufigste Ursache. Ein nutritiv-toxischer Auslöser fand sich bei 14,3% der Patienten (n=18). Jeweils 13,5% der Patienten (n=17) erlitten einen akuten Schub der vorbekannten chronischen Pankreatitis oder eine iatrogen verursachte Pankreatitis. Seltener blieb die Genese bis zuletzt unbekannt und wurde als idiopathische Pankreatitis gewertet (3,2%, n=4). Schließlich verblieb eine Gruppe Patienten (n=7) mit weiteren seltenen Ursachen, wie Sturz oder septischer Streuung bei Endokarditis. (Abb. 14)

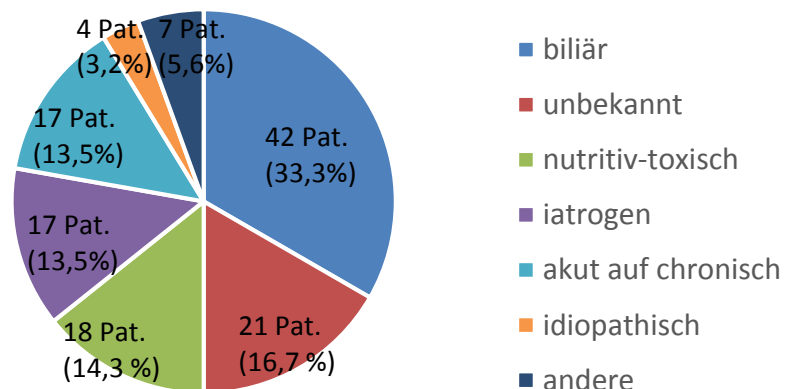


Abb. 14: Genese der Pankreatitis

6.3. Klinik bei Aufnahme

Als häufigstes Symptom wurden von 90,5% der Patienten (n=114) Schmerzen beklagt. Fieber präsentierten die Patienten in 44,4% (n=56). Lediglich 19,0% der Patienten (n=24) boten einen Haut- und/oder Sklerenikterus. Häufige Begleiterscheinungen waren Schwäche, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitlosigkeit.

6.4. Paraklinik bei Aufnahme

Bezüglich der Laborchemie bei Aufnahme wurden Leukozyten (Normwert 3,8-9,8Gpt/l), CRP (Normwert < 5,0mg/l) und PCT (Normwert <0,5ng/ml) als Infektmarker betrachtet. Lipase (Normwert 0,05-1,0 μ mol/s*l) und Calcium im Serum (Normwert 2,2-2,7mmol/l) wurden als Pankreatitismarker aufgeführt.

Es fand sich im Durchschnitt eine Leukozytose von 15,6 Gpt/l (Minimum 4,5 Gpt/l, Maximum 61 Gpt/l). Die Werte für CRP schwankten zwischen 4,5mg/l und 700mg/l, der Median lag bei 243mg/l. Das PCT als Sepsismarker wurde nur bei 54 Patienten (42,9%) bei Aufnahme bestimmt. Im Durchschnitt ergab sich ein Wert von 4,4ng/ml (Minimum 0,02ng/ml, Maximum 36ng/ml).

Die Lipase zeigte einen durchschnittlichen Wert von 42,7 μ mol/s*l (Minimum 0,1 μ mol/s*l, Maximum 314 μ mol/s*l). Calcium im Serum war nur bei 79 Patienten (62,7%) im Aufnahmelabor auffindbar und betrug im Durchschnitt 2,0mmol/l (Minimum 1,1mmol/l, Maximum 2,9mmol/l).

6.5. Schweregrad der nekrotisierenden Pankreatitis

Die Einteilung der nekrotisierenden Pankreatitis für diese Arbeit erfolgte in drei Schweregrade (Tab. 7) mithilfe des Apache II – Scores in Anlehnung an eine Arbeit von Costa et al. [95]:

Schweregrad	Apache II - Score	Erwartete Mortalität in %	Patientenzahl	In % von 126 Patienten
Leicht	0-9	4-8	57	45,2
Mittel	10-24	15-40	45	35,7
Schwer	> 25	55-85	24	19,1

Tab. 7: Schweregradeinteilung der Pankreatitis mithilfe des APACHE II-Scores

Fast die Hälfte der Patienten (n=57, 45,2%) präsentierte anhand des Apache II – Scores eine leichte nekrotisierende Pankreatitis mit einer prädiktiven Mortalität kleiner 10%. Allerdings war bei fast jedem fünften Patient die Pankreatitis als schwer einzustufen (19,1%, n=24) mit einer prädiktiven Mortalität von über 50%. Die übrigen 45 Patienten (35,7%) bewegten sich im Mittelfeld mit einer prädiktiven Mortalität von 15-40%. Der mediane APACHE II-Score betrug 10,5 Punkte.

6.6. Lokalisation der Nekrosen

Anhand der Bildgebung (Sonografie, CT) wurde die Lokalisation der Nekrosen ermittelt und in intrapancreane, extrapancreane und kombiniert intra- und extrapancreane Nekrosen unterteilt. In der Mehrzahl der Fälle waren die Nekrosen intrapancrean und extrapancrean lokalisiert (54%, n=68). Bei 48 Patienten (38,1%) waren ausschließlich extrapancreane Nekrosen nachweisbar. Ein kleiner Anteil der Patienten wies ausschließlich intrapancreane Nekrosen auf (6,3%, n=8). Bei zwei Patienten (1,6%) ließ sich anhand der Befunde der Bildgebung keine Einteilung vornehmen.

6.7. Charakteristik der WON

Die WON wurde in solitäre und komplexe Nekrosehöhlen unterteilt, wobei eine komplexe Höhle über ein kommunizierendes System mehrerer Höhlen und Fistelgänge definiert wurde. Bei 47,6% der Patienten (n=60) zeigte sich dabei eine

solitäre Nekrosehöhle. Bei 52,4% der Patienten (n=66) war allerdings eine komplexe WON nachweisbar.

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal bezüglich der WON war die Infektion. Über eine Feinnadelpunktion oder Asservation von Sekret bei der Anlage perkutaner oder interner Drainagen wurden Proben mikrobiologisch untersucht. Es ergab sich lediglich bei 7,1% der Patienten (n=9) kein Erregernachweis, sodass 92,9% der Patienten (n=117) eine infizierte WON aufwiesen.

6.8. Erregernachweis

Bei 92,9% der Patienten (n=117) gelang ein mikrobiologischer Erregernachweis. Davon wiesen 49,2% (n=62) eine rein bakterielle Infektion auf, bei 7 Patienten (5,6%) waren ausschließlich Pilze nachweisbar. Bei 38,1% der Patienten (n=48) fand sich eine gemischte Infektion mit Bakterien und Pilzen. (Abb. 15)

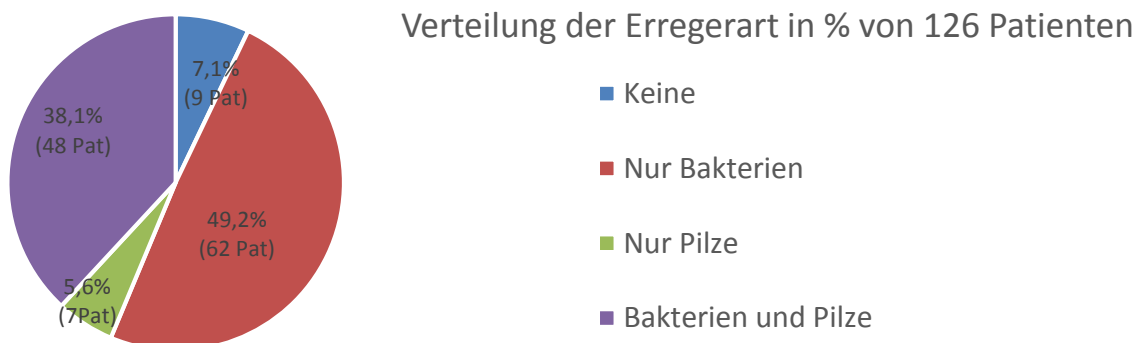


Abb. 15: Verteilung der Erregerart

Bei 38 Patienten (30,2%) war nur ein Erreger im Punktat nachweisbar. Allerdings zeigten sich häufig Mischinfektionen aus mehreren Erregern pro Patient. Mehr als ein Viertel (26,2%) der Patienten (n=33) hatte zwei Erreger im Punktat, 20,6% der Patienten (n=26) boten drei Erreger, 7,1% der Patienten (n=9) wiesen 4 Erreger auf und bei 8,7% der Patienten (n=11) waren sogar mehr als 4 Erreger im Punktat nachweisbar. Die Mischinfektion wurde besonders durch bakterielle Erreger hervorgerufen. Eine Mischinfektion von mehr als einem Pilz war selten (4%, n=5). (Abb. 16)

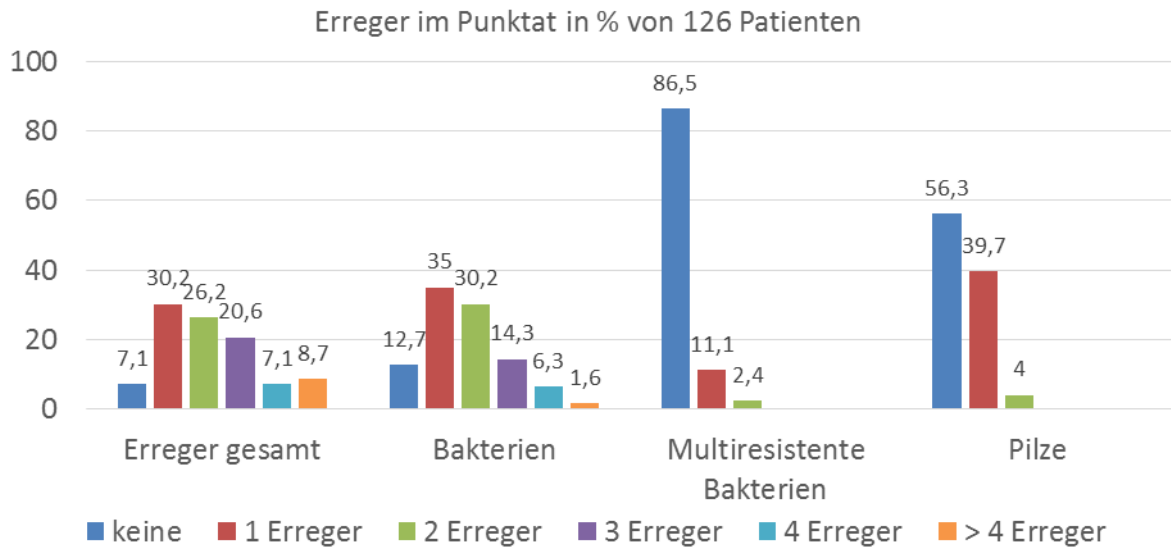


Abb. 16: Anzahl der verschiedenen Erreger pro Patient

6.8.1. Bakterielle Erreger

Anhand der mikrobiologischen Untersuchung wurden alle bakteriellen Erreger aufgeführt, die in der Kohorte nachgewiesen wurden. Dabei traten aufgrund von Mischinfektionen auch Mehrfachnennungen auf. Häufig fanden sich Erreger aus dem Gastrointestinaltrakt. Die häufigsten bakteriellen Erreger (Abb. 17) waren *Enterococcus species* (bei 19% der Patienten, n=24), *Enterococcus faecalis* (bei 18,3% der Patienten, n=23), *E. coli* (bei 15,1% der Patienten, n=19) und *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecium* sowie *Staphylococcus epidermidis* (jeweils bei 13,5% der Patienten, n=17).

Die 10 häufigsten bakteriellen Erreger

in % von 126 Patienten

- *Enterococcus spec*
- *Enterococcus faecalis*
- *E. coli*
- *Streptococcus viridans*
- *Enterococcus faecium*
- *Staph. epidermidis*
- *Enterobacter cloacae*
- *Streptococcus spec.*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Staph. aureus*

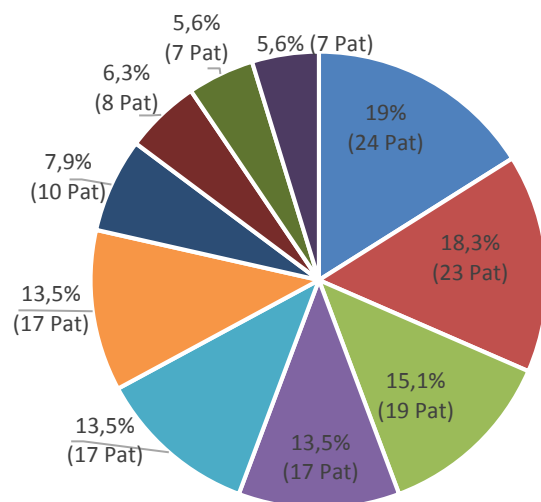


Abb. 17: Häufigste bakterielle Erreger in % von 126 Patienten

Darüber hinaus fanden sich zahlreiche weitere bakterielle Erreger, welche in der folgenden Tabelle aufgeführt werden (Tab. 8).

Bakterium	Patientenzahl	In % von 126 Pat.
Staphylococcus		
epidermidis	17	13,5
aureus	7	5,6
spec.	2	1,6
haemolyticus	2	1,6
koagulasenegativ	2	1,6
saprolyticus	1	0,8
Enterococcus		
spec.	24	19,0
faecalis	23	18,3
faecium	17	13,5
Enterobacter		
cloacae	10	7,9
aerogenes	1	0,8
spec.	1	0,8
Streptococcus		
viridans	17	13,5
Spec.	8	6,3
parasanguinis	1	0,8
anginosus	1	0,8
β-hämolysierend Gr. C	1	0,8
Pseudomonas		
aeruginosa	4	3,2
maltophila	1	0,8
Haemophilus		
influenzae	3	2,4
parainfluenzae	1	0,8
Corynebacterium		
spec.	1	0,8
jeikeium	1	0,8
Klebsiella		
pneumoniae	7	5,6
oxytoca	4	3,2
ornithinolytica	1	0,8
E.coli	19	15,1
Acinetobacter baumannii	4	3,2
Stenotrophomonas maltophila	4	3,2
Raultella ornithinolytica	3	2,4
Citrobacter freundii	2	1,6
Leuconostoc spec.	2	1,6
Aeromonas hydrophila	1	0,8
Proteus mirabilis	1	0,8
Bacteroides fragilis	1	0,8
Prevotella spec.	1	0,8

Tab. 8: Übersicht über die nachgewiesenen bakteriellen Erreger

Bei 17 der 126 Patienten waren multiresistente Bakterien im Punktat nachweisbar (13,5%, Abb. 18). Der häufigste multiresistente Erreger war VRE mit Nachweis bei 9 Patienten (7,1%). Ein 3MRGN trat bei 7 Patienten auf (5,6%), ein 4MRGN war nur bei einem Patienten im Punktat nachweisbar (0,8%). Der mikrobiologische Nachweis von MRSA gelang bei 4 Patienten (3,2%).

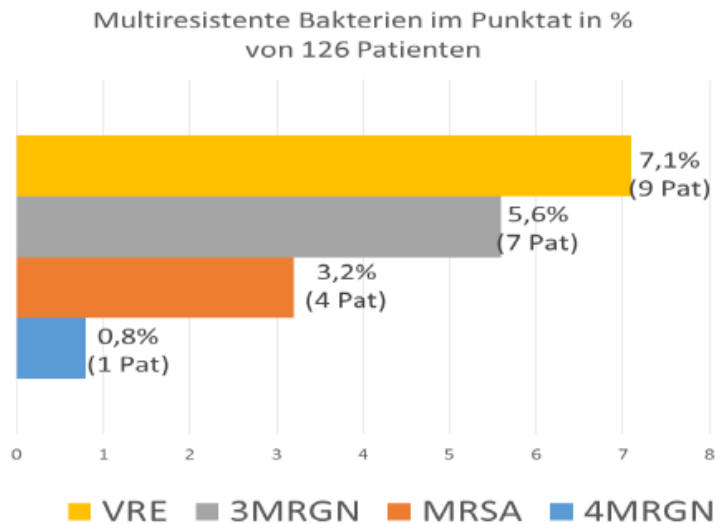


Abb. 18: Multiresistente Erreger

6.8.2. Pilze

In 43,7% waren Pilze in der WON nachweisbar (n=55). Es wurden mehrere Formen der Spezies Candida nachgewiesen. Der weitaus häufigste Erreger war Candida albicans (28,6% der Patienten, n=36). Die übrigen Candida-Arten waren jeweils nur bei weniger als 10 % der Patienten nachweisbar (Abb. 19).

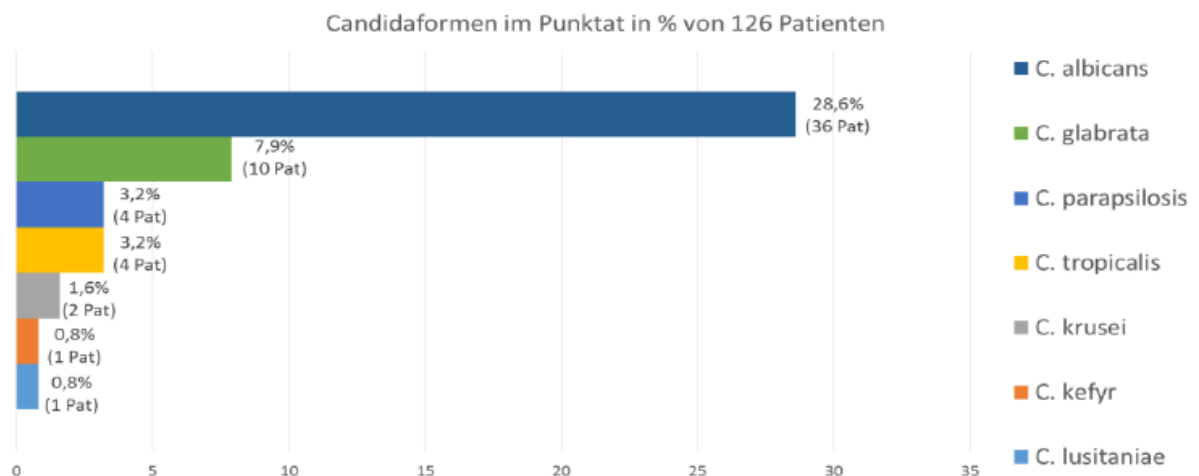


Abb. 19: Candida species im Punktat (C – Candida)

6.9. Antimikrobielle Therapie

Eine kalkulierte antimikrobielle Therapie vor Erregernachweis wurde bei 120 Patienten durchgeführt (95,2%). Dabei handelte es sich vorrangig um eine antibakterielle Therapie (84,1%, n=106). Bei 7,9% der Patienten erfolgte eine kalkulierte antibakterielle und antimykotische Therapie. Nach Erhalt des Resistogrammes wurde häufiger eine Kombination aus antibakteriellen und antimykotischen Medikamenten angeordnet (22,2%, n=28). Bei vier Patienten (3,2%) war nach Resistogramm eine ausschließlich antimykotische Therapie notwendig.

Im Rahmen der kalkulierten antibakteriellen Therapie wurde das Antibiotikum bei 59,5% der Patienten (n=75) mindestens einmal gewechselt. Auch nach Erhalt des Resistogrammes benötigen 73 Patienten (57,9%) mehr als ein Antibiotikum. Bei 14 Patienten (11,1%) waren vier oder mehr Antibiotika notwendig (Tab. 9). Ursache hierfür waren Mischinfektionen oder ein wechselndes Erregerspektrum bei mehrfachen mikrobiologischen Untersuchungen während des stationären Aufenthaltes.

	Kalkulierte Antibiose		Nach Resistogramm	
	Patientenzahl	In % von 126 Pat.	Patientenzahl	In % von 126 Pat.
Kein Antibiotikum	6	4,8	15	11,9
1 Antibiotikum / Pat	45	35,7	38	30,2
2 Antibiotika / Pat	46	36,5	45	35,7
3 Antibiotika / Pat	15	11,9	11	8,7
4 Antibiotika / Pat	7	5,6	5	4,0
> 4 Antibiotika / Pat	3	2,4	9	7,1

Tab. 9: Anzahl an Antibiotika pro Patient kalkuliert und resistenzgerecht

Die am häufigsten eingesetzten kalkulierten Antibiotika waren Ceftriaxon (33,3%, n=42), Metronidazol (32,5%, n=41), Meropenem (22,2%, n=28), Ciprofloxacin (22,2%, n=28) und Piperacillin/Tazobactam (22,2%, n=28). Nach Erhalt des Resistogrammes änderte sich die Häufigkeitsverteilung: Ciprofloxacin (27%, n=34) und Linezolid (23,8%, n=30) waren die häufigsten Vertreter. (Abb. 20)

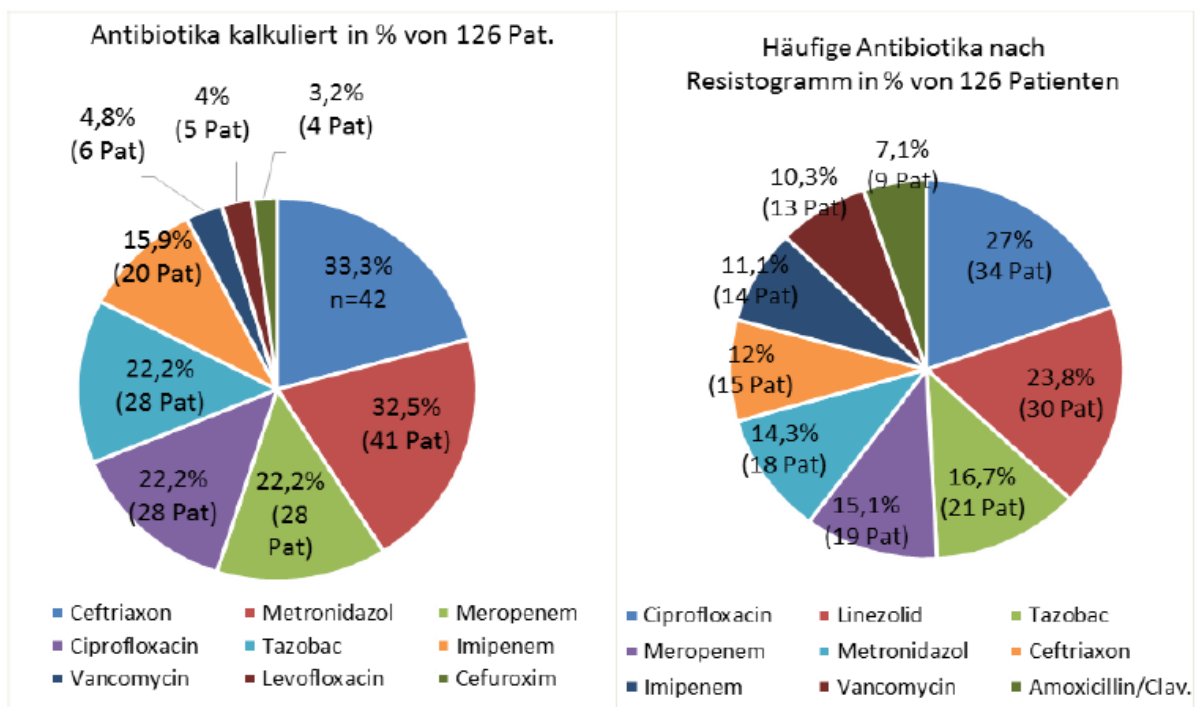


Abb. 20: Häufig verwendete Antibiotika kalkuliert und resistenzgerecht (Clav- Clavulansäure)

Darüber hinaus wurden zahlreiche weitere Antibiotika eingesetzt, zum Teil auch in Einzelfallentscheidungen. Eine Auflistung mit Vergleich zwischen kalkulierter und resistogrammgerechter Antibiose zeigt die folgende Tabelle (Tab. 10):

	Kalkulierte Antibiose		Nach Resistogramm	
	Patientenzahl	In % von 126 Pat.	Patientenzahl	In % von 126 Pat.
Ceftriaxon	42	33,3	15	11,9
Metronidazol	41	32,5	18	14,3
Meropenem	28	22,2	19	15,1
Ciprofloxacin	28	22,2	34	27,0
Tazobac	28	22,2	21	16,7
Imipenem	20	15,9	14	11,1
Vancomycin	6	4,8	13	10,3
Levofloxacin	5	4,0	4	3,2
Cefuroxim	4	3,2	3	2,4
Moxifloxacin	3	2,4	4	3,2
Gentamycin	3	2,4	1	0,8
Sulbactam	3	2,4	6	4,8
Linezolid	2	1,6	30	23,8
Ceftazidim	2	1,6	3	2,4
Ampicillin	2	1,6	3	2,4

Tab. 10: Verwendete Antibiotika kalkuliert und resistenzgerecht

	Kalkulierte Antibiose		Nach Resistogramm	
	Patientenzahl	In % von 126 Pat.	Patientenzahl	In % von 126 Pat.
Tigecyclin	1	0,8	8	6,3
Piperacillin	1	0,8	2	1,6
Doxycyclin	1	0,8	6	4,8
Clindamycin	1	0,8	0	0
Cotrimoxazol	1	0,8	7	5,6
Amoxicillin +/- Clav.	1	0,8	9	7,1
Cefotaxim	1	0,8	0	0
Clarithromycin	0	0	3	2,4
Teicoplanin	0	0	3	2,4
Sultamicillin	0	0	1	0,8
Amikacin	0	0	1	0,8
Tobramycin	0	0	1	0,8
Daptomycin	0	0	1	0,8
Ceftolozam	0	0	1	0,8

Tab. 10 (Fortsetzung): Verwendete Antibiotika kalkuliert und resistenzgerecht (Clav. – Clavulansäure)

Eine antimykotische Therapie wurde kalkuliert nur bei 10 Patienten (7,9%) begonnen. Auch nach Erhalt des Resistogrammes wurde fast ausschließlich nur ein Antimykotikum eingesetzt (23% aller Patienten, n=29). Eine Kombination aus zwei Antimykotika erfolgte bei zwei Patienten (1,6%), mehr als 2 Antimykotika wurden nur bei einem Patienten eingesetzt (0,8%). (Tab. 11)

	Kalkulierte Antimykose		Nach Resistogramm	
	Patientenzahl	In % von 126 Pat.	Patientenzahl	In % von 126 Pat.
Fluconazol	9	7,1	20	15,9
Caspofungin	1	0,8	10	7,9
Voriconazol	0	0	5	4,0
Amphotericin B	0	0	1	0,8
Anidulafungin	0	0	1	0,8

Tab. 11: Antimykotische Therapie kalkuliert und resistenzgerecht

Kalkuliert wurde fast ausschließlich Fluconazol benutzt (7,1% aller Patienten, n=9). Lediglich ein Patient erhielt kalkuliert Caspofungin (0,8% aller Patienten). Nach Erhalt des Resistogrammes blieb Fluconazol das häufigste Antimykotikum (15,9% aller Patienten, n=20). Zusätzlich wurden Caspofungin (7,9% aller Patienten, n=10) und Voriconazol (4,0% aller Patienten, n=5) angeordnet. Amphotericin B und Anidulafungin wurden jeweils nur bei einem Patienten verwendet (0,8%). (Abb. 21)

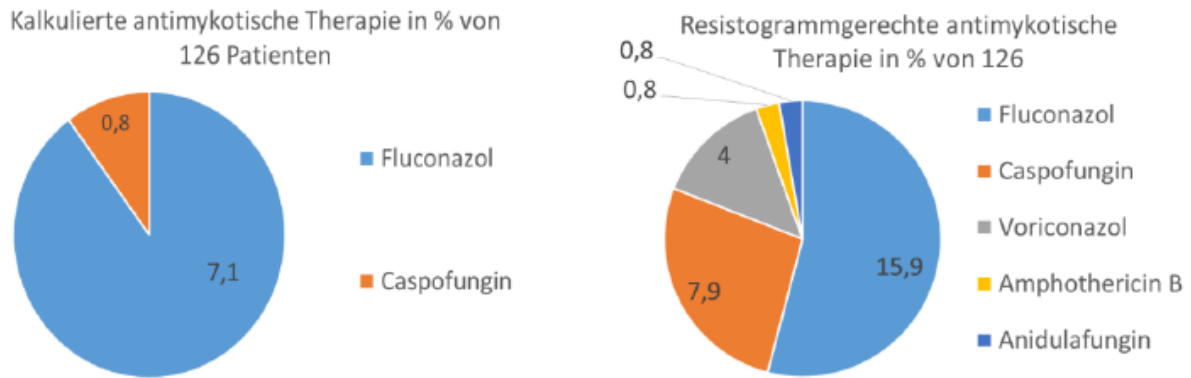


Abb. 21: Antimykotische Therapie kalkuliert und resistenzgerecht

6.10. Diagnostik

Neben der Labordiagnostik spielte auch die bildgebende Diagnostik eine große Rolle. Das wichtigste Verfahren stellte dabei die Sonografie dar, welche aufgrund fehlender Risiken und Kontraindikationen sowohl zur Diagnosestellung, als auch für regelmäßige Verlaufskontrollen genutzt wurde. Alle Patienten erhielten eine Abdomensonografie. Bei unklaren Befunden oder zur Abklärung von Komplikationen wurde die Computertomographie eingesetzt (77,8%, n=98). Eine Endosonografie zur reinen Diagnostik ohne Anlage einer internen Drainage erfolgte häufig in auswärtigen Kliniken und wurde bei 53 Patienten durchgeführt (42,1%). Eine perkutane Feinnadelpunktion der WON wurde bei 57 Patienten (45,2%) angewendet. Die Magnetresonanztomographie kam mit 6,3% (n=8) nur selten zum Einsatz.

6.11. Interventionen

Zu den Interventionen wird im Verlauf auf die ERCP, die Anlage von perkutanen und internen Drainagen sowie auf die Nekrosektomie genauer eingegangen. Vereinzelt waren auch endoskopische Blutstillungen, die Anlage von enteralen Stents oder PEG-Anlagen notwendig.

Die Zeit vom Symptombeginn bis zur ersten Intervention betrug median 18 Tage (Minimum ein Tag, Maximum 365 Tage). Bei zwei Patienten (1,6%) war die genaue Zeit nicht eruierbar. Die häufigste Art der ersten Intervention war die Anlage einer perkutanen Drainage (53,2%, n=67). Bei 37 Patienten wurde die interne Drainage als erste Intervention gewählt (29,4%). Die ERCP kam bei 15,1% der Patienten primär

zum Einsatz (n=19). Nur bei zwei Patienten (1,6%) war eine initiale Operation notwendig (Abb. 22). Dabei handelte es sich in einem Fall um eine Notoperation bei Peritonitis und in einem Fall um einen primär chirurgisch aufgenommenen Patienten.

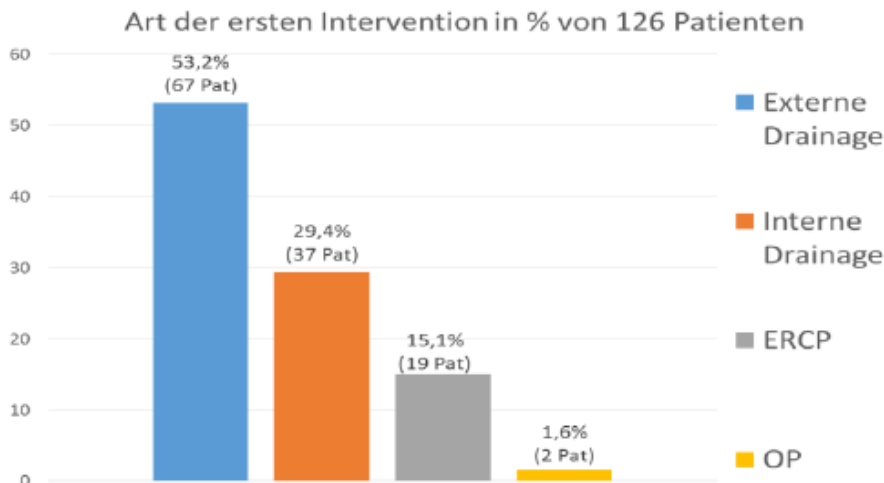


Abb. 22: Art der ersten Intervention

6.11.1. ERCP

Die ERCP wurde bei 68 Patienten durchgeführt (54%). Primär erfolgte die ERCP bei 38 von 126 Patienten (30,2%), wobei es sich in 20,6% aller Patienten um eine Notfall-ERCP bei Verdacht auf eine biliäre Genese der Pankreatitis handelte (n=26). Im späteren Verlauf des stationären Aufenthaltes erhielten 36 Patienten (28,6%) eine ERCP zur Frage einer Pankreasgangruptur oder aufgrund einer neu aufgetretenen Cholestase. Acht ERCP's verliefen frustran, meist aufgrund einer entzündlichen Duodenalstenose. Im Rahmen der ERCP erhielten 18 von 126 Patienten (14,3%) einen Pankreasgang-Stent und 29 von 126 Patienten (23%) einen DHC-Stent. Eine transpapilläre Drainage der WON war bei 8 Patienten (6,3%) möglich.

6.11.2. Perkutane Drainage

Insgesamt wurde bei 86 von 126 Patienten (68,3%) die Indikation für mindestens eine perkutane Drainage gestellt. Bei zwei Patienten (1,6%) verlief die Anlage frustran. 93% aller perkutanen Drainagen wurden sonografisch geführt gelegt. Die CT-gestützte Drainageanlage erfolgte bei zwei der 86 Drainagen (2,3%). Intraoperativ wurden drei der 86 Drainagen platziert. Bei einem Patienten kam es zur primären Anlage einer nasozystischen Spülsonde im Rahmen einer Endoskopie.

Die Größe der perkutanen Drainage betrug in der Mehrheit der Fälle 10 French (66 der 86 Drainagen, 76,7%). Eine 16 French – Drainage wurde in zwei Fällen gelegt (2,3% der perkutanen Drainagen). Drainagen in der Größe 8,5 French, 14 French und 20 French kamen jeweils nur bei einem Patienten zum Einsatz. Bei 15 Patienten (17,4% der Drainagen) ging die Größe nicht aus den vorhandenen Unterlagen hervor. Im Rahmen der perkutanen Nekrosektomie wurden auch Drainagen bis zu einer Größe von 36 und 48 Chr über den perkutanen Zugangsweg zur Nekrosehöhle angelegt.

Die Zeit vom Symptombeginn bis zur Anlage einer perkutanen Drainage betrug median 24 Tage bei einer Zeitspanne von zwei bis 365 Tagen. Die mediane Liegezeit beläuft sich auf 8,5 Tage (Minimum ein Tag, Maximum 62 Tage). Vier der 86 Drainagen (4,7%) mussten vorzeitig aufgrund von Dislokation oder Hautphlegmone entfernt werden. Die Spülung der perkutanen Drainage mit Kochsalz (Abb. 23) variierte von fehlender Spülung (passiver Ablauf, 10,5% der Drainagen) bis zu 200ml/h (3,5% der Drainagen). Am häufigsten wurde mit 50ml/h gespült (36% der Drainagen).

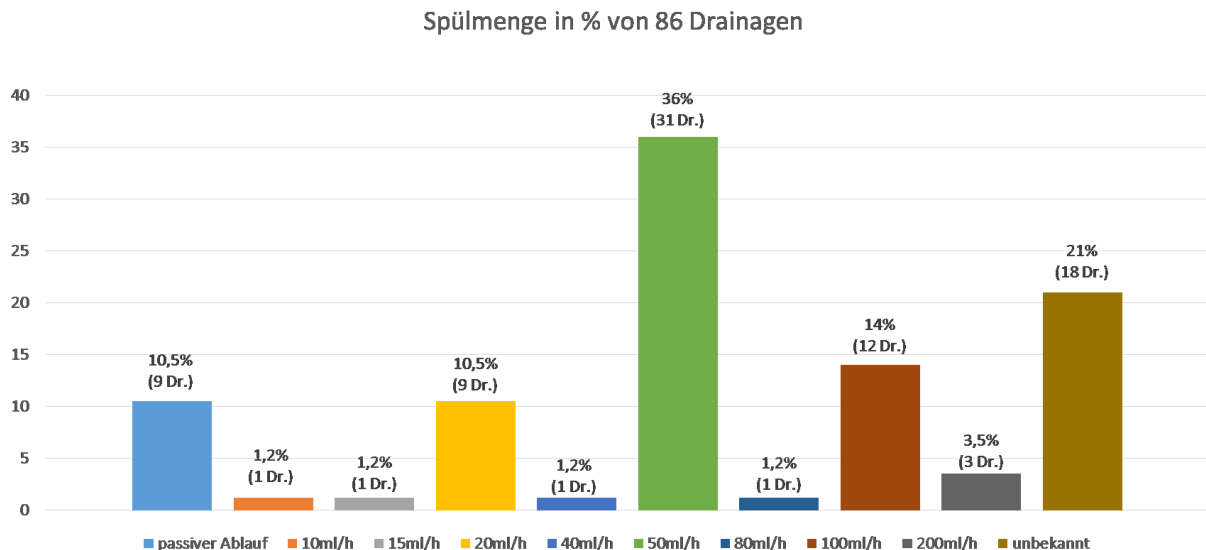


Abb. 23: Spülmenge bei perkutanen Drainagen (Dr. – Drainage)

Zu den oben genannten 86 primär gelegten perkutanen Drainagen kommen weitere 33 perkutane Drainagen (verteilt auf diese 86 Patienten) im Verlauf aufgrund abgehängter Nekrosehöhlen oder der Bildung von zusätzlichen Abszessen. Damit wurden insgesamt 119 perkutane Drainagen gelegt.

6.11.3. Interne Drainage

Interne Drainagen wurden bei 123 von 126 Patienten (97,6%) gelegt. Dabei handelte es sich bei 53,7 % der Fälle (n=66) um einen Axios-Stent, 33,3% der Patienten (n=41) erhielten Doppelpigtail-Stents. Bei 13 % der Patienten (n=16) wurden andere Stentarten verwendet: 6 Patienten (4,8%) erhielten einen gecoverten Metallstent, bei weiteren 6 Patienten (4,8%) wurde ein enteraler Stent verwendet, ein Patient erhielt einen Hanarostent (0,8%) und bei 4 Patienten erfolgte eine Zystogastrostomie ohne Stentanlage (3,2%).

Insgesamt wurden bei 59 Patienten (46,8%) Doppelpigtail-Stents verwendet. Davon fungierten 69,5% als alleinige interne Drainage. Ein Viertel (25,4%) wurde dagegen zur Offenhaltung durch einen Axios-Stent gelegt. Drei Patienten erhielten einen Doppelpigtail-Stent transpapillär als Zugang zur WON. Die mediane Liegezeit der Doppelpigtail-Stents betrug 56 Tage bei einer Zeitspanne zwischen drei und 210 Tagen.

Bei 66 der 123 internen Drainagen wurde ein Axios-Stent benutzt. Lediglich eine Axios-Stent-Anlage verlief frustan. Es wurden Stentgrößen zwischen 10mm und 20mm eingesetzt (Abb. 24). Am häufigsten wurden 15mm Axios-Stents gelegt (n=39, 59,1% aller Axios-Stents). Die mediane Liegezeit betrug 32 Tage (Minimum zwei Tage, Maximum 294 Tage).

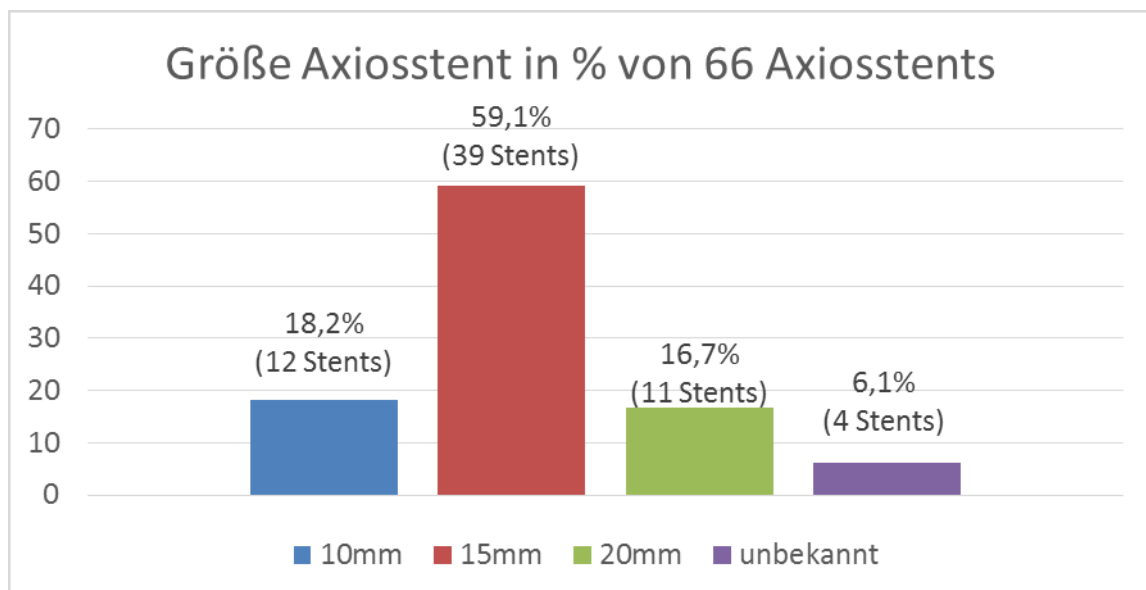


Abb. 24: Größenverteilung der Axios-Stents

Im weiteren Verlauf kam es zur Anlage von weiteren 27 internen Drainagen, davon die Anlage von 13 zusätzlichen Doppelpigtail-Stents und zehn zusätzlichen Axios-Stents bei abgehängten Nekrosehöhlen sowie die interne Drainage von zwei Pseudozysten und zwei Abszessen. Damit wurden in der Kohorte insgesamt 150 interne Drainagen platziert.

6.11.4. Kombinierte perkutan – interne Drainage

Eine zeitgleiche Kombination aus perkutaner und interner Drainage erfolgte bei 63 von 126 Patienten (50%). Die kombinierte Drainage erfolgte im Durchschnitt 11,8 Tage (Minimum ein Tag, Maximum 62 Tage, Median 6 Tage). Das Spülregime veränderte sich zugunsten höherer Spülmengen (Abb. 25). Ein passiver Ablauf erfolgte nur bei 3,2% der kombinierten Drainagen (n=2). Am häufigsten wurde mit 100ml/h gespült (38,1% der kombinierten Drainagen, n=24).

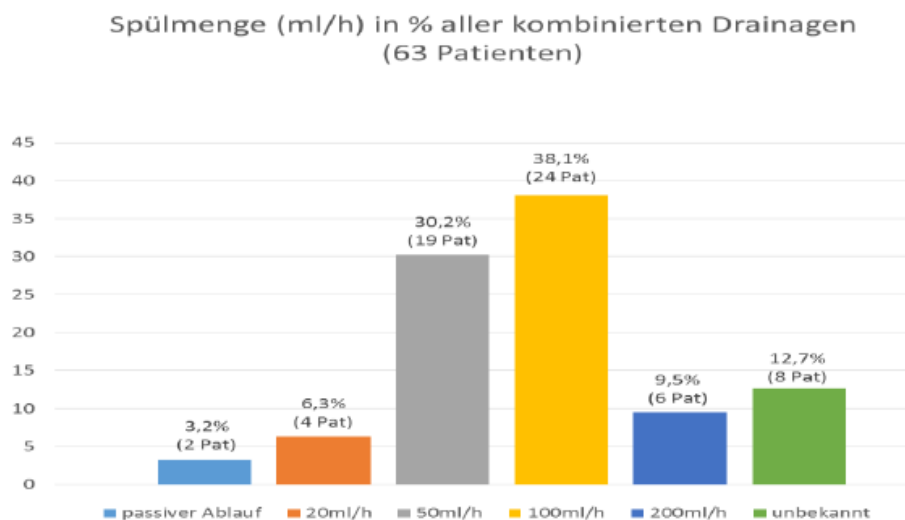


Abb. 25: Spülmenge bei kombinierter intern-perkutaner Drainage

6.11.5. Nekrosektomie

Die Zeit zwischen dem Symptombeginn und der ersten Nekrosektomie betrug median 33 Tage bei einer Zeitspanne zwischen einem und 383 Tagen, wobei bei dem minimalen Wert von einem Tag dem aktuellen Symptombeginn bereits vorher eine Pankreatitis voraus gegangen war und zwischenzeitlich ein symptomfreies Intervall bestand. Von der Aufnahme im SRH Wald-Klinikum Gera bis zur ersten Nekrosektomie verging eine mediane Zeit von 10 Tagen (Minimum ein Tag, Maximum 146 Tage). Zwischen der Anlage einer internen Drainage und der ersten

Nekrosektomie vergingen median 5 Tage (Minimum null Tage – erste Nekrosektomie bei Stentanlage, Maximum 153 Tage). Bei 88,9% der Patienten (n=112) erfolgte eine rein interne Nekrosektomie. Die rein perkutane Nekrosektomie wurde bei 2,4% der Patienten (n=3) durchgeführt. Elf Patienten (8,7%) wurden sowohl intern, als auch perkutan nekrosektomiert. Im Rahmen der internen Nekrosektomie erfolgte der Zugang in 88,1% (n=111) transgastrisch. Seltener geschah die Nekrosektomie transbulbär (4%, n=5), transduodenal (1,6%, n=2) oder transkolisch (0,8%, n=1). Bei über der Hälfte der Patienten wurde eine makroskopisch inkomplette Nekrosektomie durchgeführt, da Nekrosen häufig noch adhärent waren oder die Interventionszeit bereits fortgeschritten war. Nur bei 15,9% der Patienten (n=20) wurde eine makroskopisch komplette Nekrosektomie erreicht (Abb. 26). Am häufigsten wurde mit der Schlinge nekrosektomiert (88,1%, n=111), aber auch Körbe (1,6%, n=2) und Saugkappen (Inoue-Kappe, 1,6%, n=2) kamen zum Einsatz. Bei 57 der 126 Patienten (45,2%) war eine vorherige Ballondilatation (20mm Boston-Rigiflex) erforderlich. (Abb. 27)

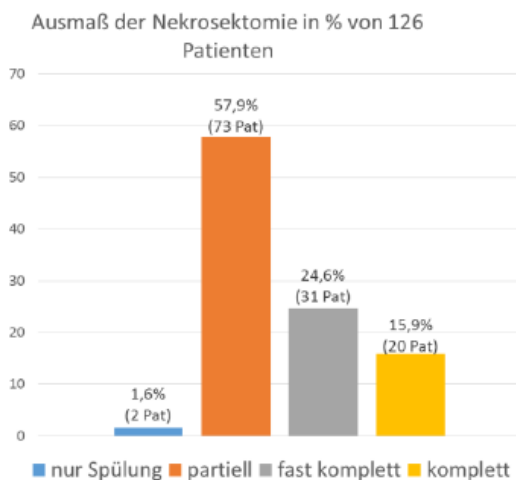


Abb. 26: Ausmaß der Nekrosektomie

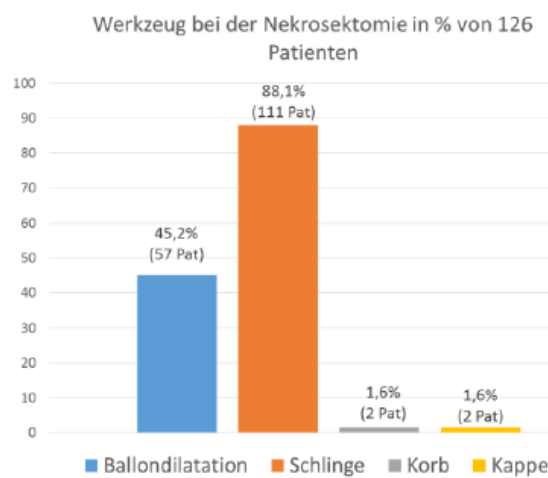


Abb. 27: Werkzeuge bei der Nekrosektomie

Insgesamt benötigte die Mehrheit der Patienten nur ein bis zwei Nekrosektomien. Eine Nekrosektomie erfolgte bei 48,4% der Patienten (n=61), zwei Nekrosektomien wurden bei 27,8% der Patienten (n=35) durchgeführt. Drei Nekrosektomien erfolgten bei 14,3% der Patienten (n=18). Deutlich seltener waren vier Nekrosektomien (5,6%, n=7), fünf Nekrosektomien (1,6%, n=2) oder mehr als 5 Nekrosektomien (0,8%, n=1) erforderlich (Abb. 28). Daraus ergibt sich ein Median von zwei Nekrosektomien pro Patient.

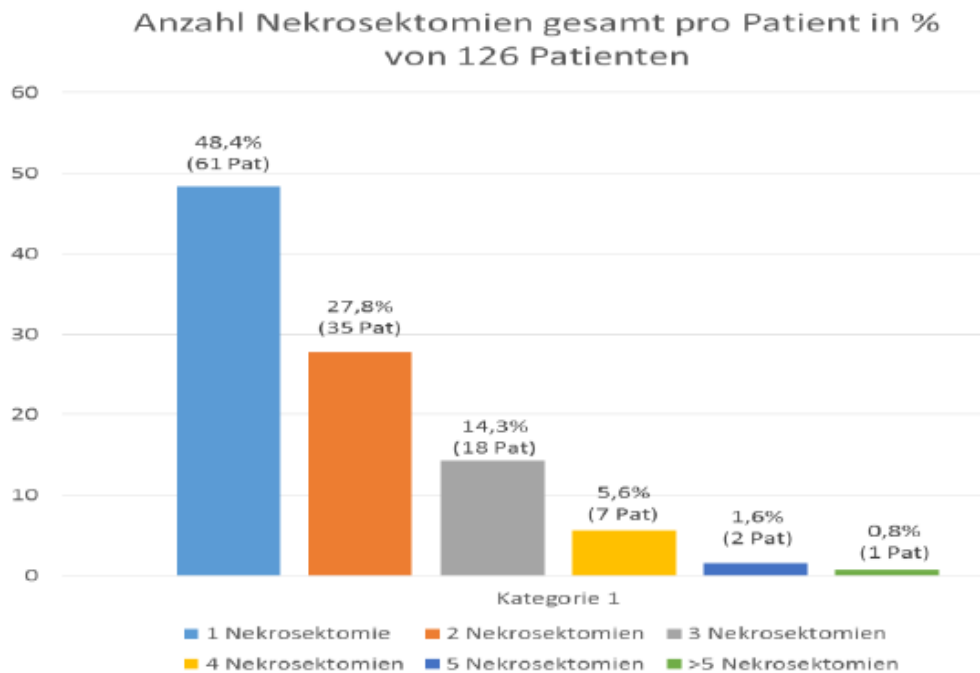


Abb. 28: Anzahl der Nekrosektomien pro Patient

Bei den rein internen Nekrosektomien (110 Patienten) war in 54,5% der Fälle die einmalige Nekrosektomie ausreichend (n=60). Zwei interne Nekrosektomien erfolgten bei 29,1% der Patienten (n=32). Seltener waren drei interne Nekrosektomien (12,7%, n=14) und vier interne Nekrosektomien (3,6%, n=4) erforderlich. Bei den drei rein perkutan durchgeführten Nekrosektomien verteilte sich je ein Drittel (jeweils n=1) auf eine, zwei und drei Nekrosektomien. Die kombinierten internen und perkutanen Nekrosektomien reichten von zwei Sitzungen bis zu neun Sitzungen, wobei der Anteil an internen und perkutanen Nekrosektomien in der Kombination schwankte. Eine Übersicht ist in Tabelle 12 dargestellt.

Kombinierte Nekrosektomien gesamt pro Patient (11 Patienten)	Patientenzahl	In % von 11 Patienten
1x intern + 1x extern	2	18,2
1x intern + 2x extern	3	27,3
1x intern + 3x extern	2	18,2
2x intern + 2x extern	1	9,1
2x intern + 3x extern	1	9,1
3x intern + 2x extern	1	9,1
4x intern + 5x extern	1	9,1

Tab. 12: Häufigkeitsverteilung bei der Kombination interner und perkutaner Nekrosektomien

Im Rahmen der Nekrosektomie wurden häufig neue oder zusätzliche Doppelpigtail-Stents eingelegt (65,9%, n=83, Abb. 29). Meist wurden zwei zusätzliche Doppelpigtail-Stents in der Nekrosehöhle platziert (38,9%, n=49).

Einlage neuer / zusätzlicher Pigtail-Stents während der Nekrosektomie in % von 126 Patienten

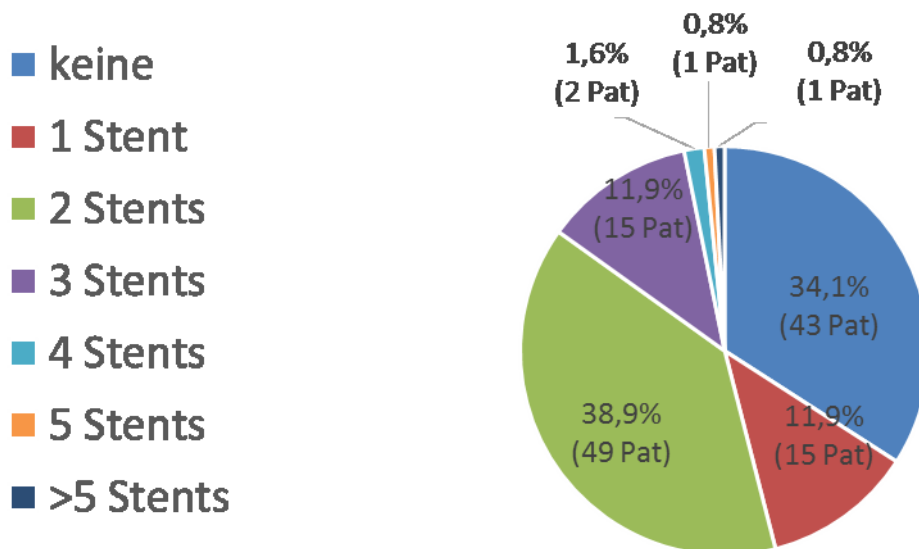


Abb. 29: Zusätzliche oder neu platzierte Pigtail-Stents nach Nekrosektomie

6.11.6. Weitere Interventionen

Neben den oben genannten Interventionen (ERCP, perkutane Drainage, interne Drainage und Nekrosektomie) waren selten weitere Eingriffe notwendig (n=23). Fünf Patienten erhielten eine endoskopische Spülung der Nekrosehöhle ohne die Notwendigkeit einer erneuten Nekrosektomie. Neun Patienten benötigten eine Gastroskopie aufgrund von Blutungen, zur Anlage von Ernährungssonden oder Intestinalstents. Jeweils drei Patienten erhielten eine Aszitesdrainage oder PEG. Ein Patient wurde koloskopiert. Jeweils ein Patient erhielt eine endosonografisch geführte antegrade Cholangiodrainage und eine endosonografisch geführte Gastroenterostomie. Insgesamt wurden bei den 126 Patienten 585 Interventionen durchgeführt (Abb. 30). Im Median erfolgten vier Interventionen pro Patient (Minimum 2, Maximum 12).

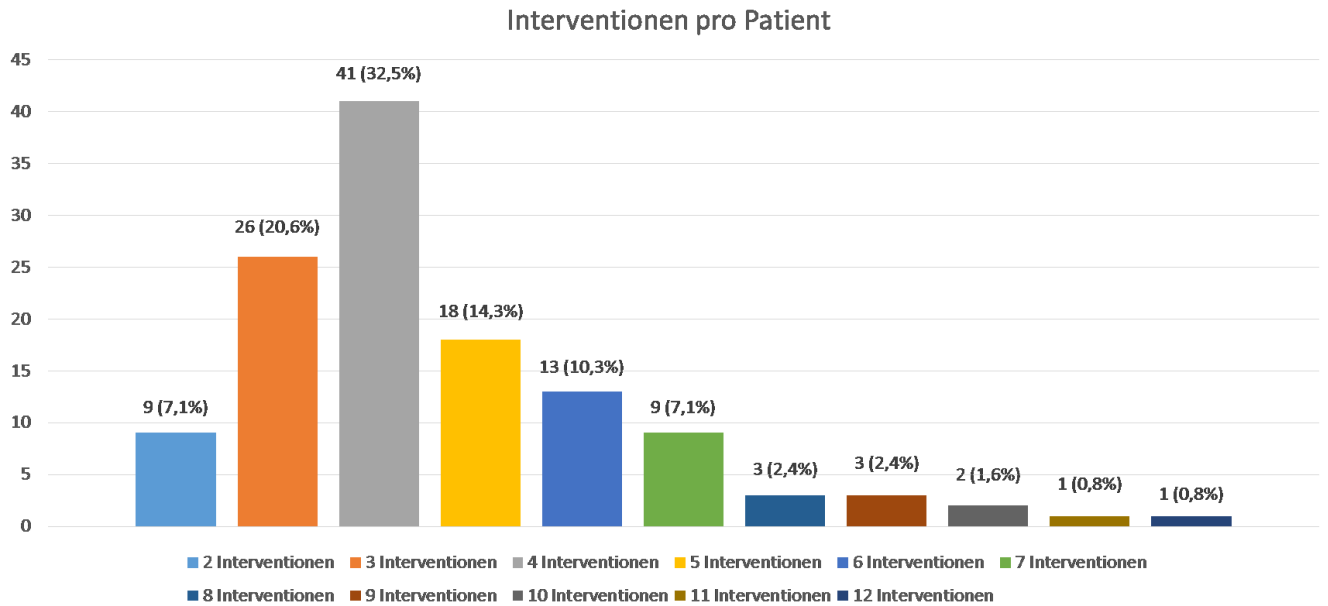


Abb. 30: Anzahl an Interventionen pro Patient

6.12. Komplikationen

Als Komplikationen wurden Blutungen, Perforationen, Sepsis, Organversagen (ein betroffenes Organsystem), Multiorganversagen (mindestens zwei betroffene Organsysteme), die Notwendigkeit einer Operation und der Tod betrachtet (Abb. 31).

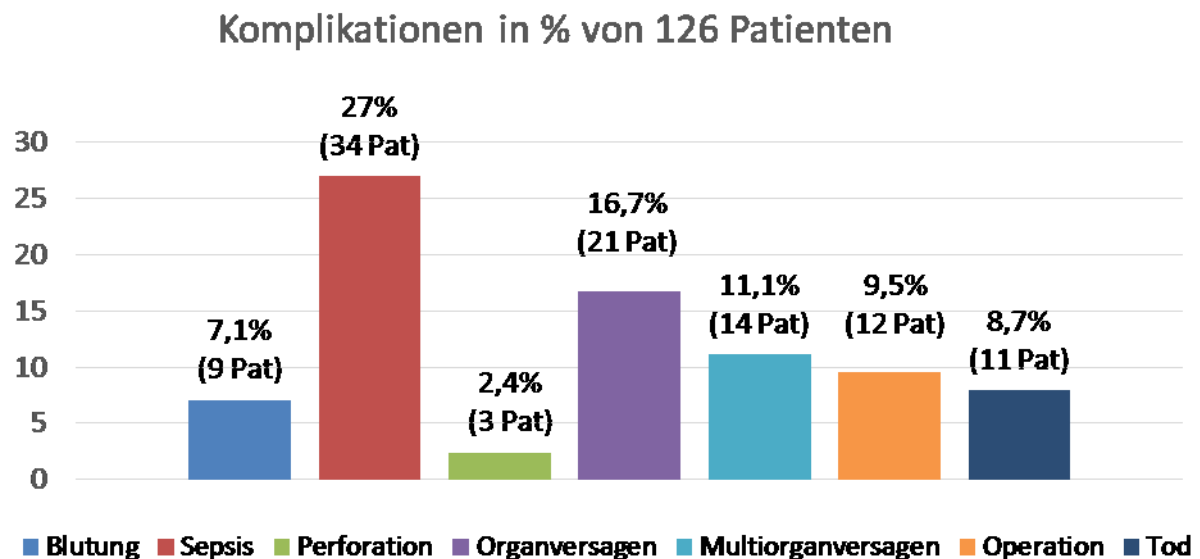


Abb. 31: Komplikationen

6.12.1. Blutungen

Blutungen traten bei 7,1% aller Patienten auf (n=9). Dabei kam es zu einer Blutung bei je einer perkutanen und einer internen Drainageanlage, welche in selber Sitzung gut beherrschbar war. Außerdem trat eine Blutung im Rahmen der EPT während einer ERCP auf. Schwerwiegendere Blutungen betrafen sechs der neun Patienten (4,8% aller Patienten). Drei Patienten davon wiesen eine Blutung durch Arrosion durch den Stent auf (2,4% aller Patienten) und drei Patienten boten eine Blutung aus der Nekrosehöhle (2,4% aller Patienten). Hier waren angiografische Verschlüsse nötig, zwei Patienten verstarben im hämorrhagischen Schock, wobei es bei einem Patienten zur Blutung aus der Milzarterie nach Nekrosektomie kam und bei einem Patienten der Blutungsauslöser letztlich unbekannt blieb.

6.12.2. Perforation

Zu einer Perforation kam es in 2,4% aller Patienten (n=3). Bei einem Patienten dislozierte der Axios-Stent in die freie Bauchhöhle (0,8%), bei einem weiteren Patienten kam es zu einer transrektalen Perforation durch einen Pigtail-Stent, welcher aus dem oberen Gastrointestinaltrakt dislozierte (0,8%). Beide Patienten wurden erfolgreich operiert. Bei einem dritten Patienten kam es interventionsunabhängig zu einer Ulcusperforation (0,8%), auch hier erfolgte die operative Versorgung.

6.12.3. Sepsis

Ein septischer Verlauf wurde bei 34 der 126 Patienten beobachtet (27%), welcher eine intensivmedizinische Versorgung nach sich zog.

6.12.4. Organversagen und Multiorganversagen

Ein Organversagen betraf 21 der 126 Patienten (16,7%). Das am häufigsten betroffene Organsystem war der Respirationstrakt mit 11,9% aller Patienten (n=15). Ein isoliertes akutes Nierenversagen trat bei vier Patienten auf (3,2%). Kardiale Komplikationen fanden sich bei einem Patienten (0,8%), wobei der kausale

Zusammenhang zur Pankreatitis fraglich ist. Ein weiterer Patient (0,8%) wies eine Darmgangrän auf. Zum Multiorganversagen kam es bei 14 der 126 Patienten (11,1%). In fünf Fällen führte ein septisches Multiorganversagen zum Tod.

6.12.5. Operationen

Die Indikation zur Operation wurde bei 12 Patienten gestellt (9,5% aller Patienten). Hauptindikation war mit fünf Fällen (4% aller Patienten) das abdominelle Kompartmentsyndrom. Des Weiteren wurden die oben genannten drei Perforationen operativ versorgt (2,4%). Jeweils in einem Fall (0,8%) erfolgte die Operation aufgrund eines Ileus im Rahmen der Darmgangrän, einer inkarzerierten Hernie, einer Dekortikation bei Pleuraempyem und einer endoskopisch nicht drainierbaren kalzifizierten Zyste mit Notwendigkeit einer Pankreaslinksresektion. Bei vier der 12 Operationen erfolgte zugleich eine operative Nekrosektomie. Einer der operativ versorgten Patienten verstarb letztendlich im septischen Multiorganversagen.

6.12.6. Tod

Sieben der 126 Patienten verstarben während des ersten Krankenhausaufenthaltes (5,6%). Vier weitere Patienten verstarben nach vorzeitiger Wiederaufnahme (3,2%). Damit liegt die Gesamtmortalität der Kohorte bei 8,7%. Fünf Patienten verstarben im septischen Multiorganversagen (4%) und zwei Patienten im hämorrhagischen Schock (1,6%). Bei weiteren zwei Patienten (1,6%) kam es zu einer raschen Zustandsverschlechterung mit frustraner Reanimation. Je ein Patient (0,8%) verstarb im Rahmen eines metastasierten malignen Grundleidens und bei Verdacht auf eine Lungenembolie.

6.13. Entlassung

6.13.1. Klinische Erfolgsrate

Insgesamt 108 Patienten (85,7%) konnten nach interner oder perkutaner Intervention ohne Operation nach Hause oder zur Rehabilitation entlassen werden. Weitere 11 Patienten (8,7%) wurden zwar einer Operation unterzogen, konnten aber dennoch klinisch gebessert entlassen werden. Sieben Patienten verstarben während des Indexaufenthaltes. Damit liegt die klinische Erfolgsrate im Indexaufenthalt ohne Operation bei 85,7%, mit operativer Versorgung bei 94,4%. Die klinische Erfolgsrate nach Einbeziehung der Wiederaufnahmen liegt bei 82,5%.

6.13.2. Klinik und Paraklinik bei Entlassung

Vor Entlassung wurde das Symptom Schmerz betrachtet. Dabei gaben 70,6% der Patienten (n=89) bei Entlassung keine Schmerzen mehr an. Eine Besserung der Schmerzsymptomatik war bei 27 der 126 Patienten zu verzeichnen (21,4%).

Außerdem wurden vor Entlassung abschließend die Infektwerte dokumentiert. Das CRP lag im Median bei 51,5mg/dl (Minimum 5mg/dl, Maximum 286mg/dl). Der mediane Wert der Leukozyten lag mit 8,1Gpt/l im Normbereich (Minimum 3,5Gpt/l, Maximum 24Gpt/l). Im Vergleich zur Aufnahme zeigt sich hier eine deutliche Reduktion der Infektparameter (Abb. 32).

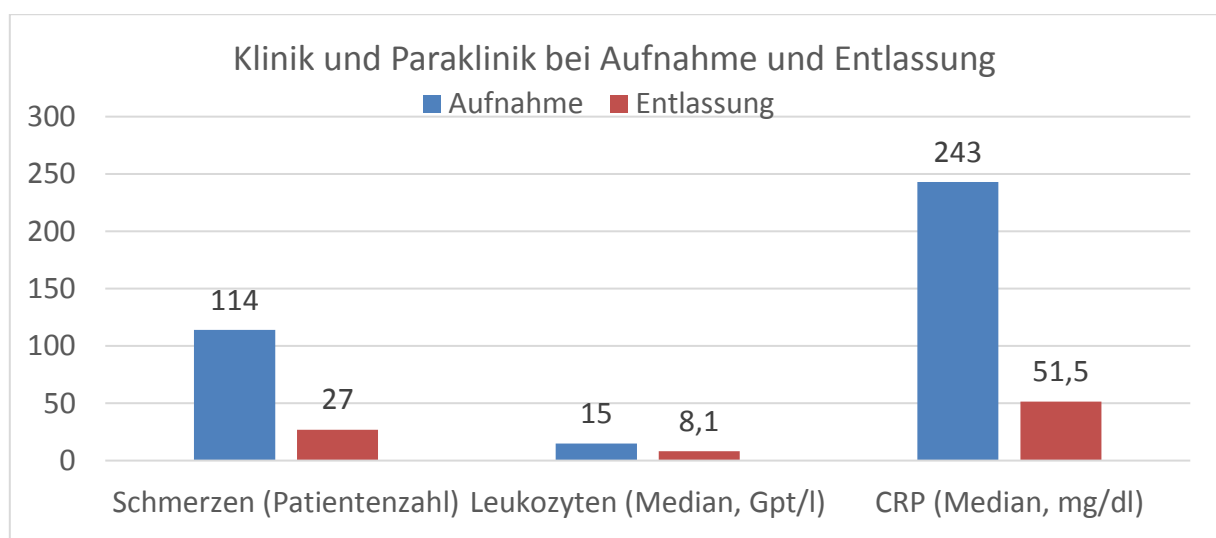


Abb. 32: Klinik und Paraklinik bei Aufnahme und Entlassung

6.13.3. Stents und Drainagen bei Entlassung

Kein Patient verließ ohne Fremdmaterial die Klinik (Abb. 33). Drei Patienten wurden passager mit einer externen Drainage entlassen (2,4%). Ein Drittel der Patienten (33,3%, n=42) verließ das Krankenhaus mit Axios-Stents, davon 38 Patienten mit einem Axios-Stent (30,2%) und vier Patienten mit zwei Axios-Stents (3,2%). Doppelpigtail-Stents waren bei 105 Patienten bei Entlassung einliegend (83,3% aller Patienten), davon lagen 13% durch einen Axios-Stent zur Offenhaltung. Knapp zwei Drittel der Patienten wiesen zwei (39,7%, n=50) bis drei (19,8%, n=25) Doppelpigtail-Stents auf. Fünf Patienten (4%) wurden sogar mit mehr als fünf Doppelpigtail-Stents entlassen.

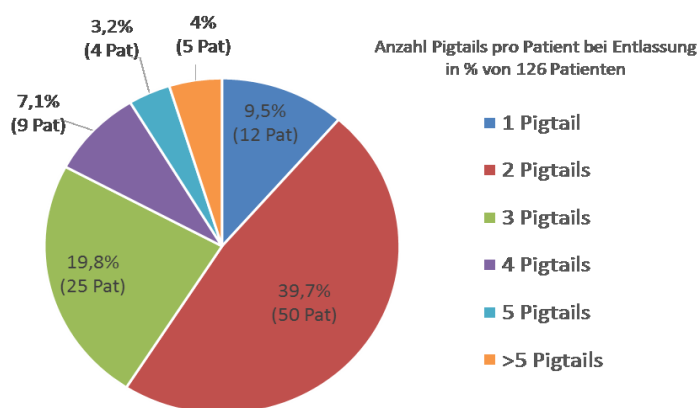


Abb. 33: Anzahl der Doppelpigtail-Stents pro Patient bei Entlassung

Weitere Stentarten und Drainagen lagen bei 37 der 126 Patienten (29,4%) bei Entlassung. Dabei handelte es sich in der Mehrzahl um Stents im DHC (17,5% aller Patienten, n=22) und im Ductus pancreaticus (10,3% aller Patienten, n=13). Dazu kommen vier Patienten mit transpapillären Plastestents zur Drainage der WON (3,2%), ein Patient mit einem transgastrischen Plastestent (0,8%) und ein Patient mit einer PEG (0,8%). Die Entfernung der Stents wurde durchschnittlich 13,4 Wochen nach Entlassung geplant (Minimum 6, Maximum 24 Wochen, Median 14 Wochen).

6.14. Vorzeitige Wiederaufnahme und Reintervention

Eine Wiederaufnahme aufgrund von Beschwerden noch vor der geplanten Stententfernung war bei 41 der 126 Patienten erforderlich (32,5%). Hauptursache waren erneute Infektzeichen und Schmerzen. Bei 17 der 126 Patienten traten Abszesse auf, welche zusätzlich drainiert werden mussten (13,5%). Bei weiteren 17 Patienten war eine nochmalige Nekrosektomie notwendig (13,5%). Die Intervention aufgrund einer Stentobturation war bei zehn Patienten erforderlich (7,9%),

abgehängte Nekrosehöhlen mussten bei drei Patienten therapiert werden (2,4%). Dazu kamen weitere Aufnahmeindikationen wie Cholestase (4%, n=5), Clostridien-Infektionen (1,6%, n=2), Operationen (Cholezystektomie, Narbenhernien; 1,6%, n=2) sowie eine infizierte Pseudozyste, eine Sepsis, eine Pneumonie, ein Gallenblasenempyem und eine Stentdislokation in jeweils 0,8% der 126 Patienten (Tab. 13). Eine direkte Reintervention im Rahmen der nekrotisierenden Pankreatitis war damit in 27,8% der Fälle notwendig. Vier Patienten verstarben während des erneuten Aufenthaltes (Sepsis n=3, Blutung n=1), wobei eine Patientin das Krankenhaus mehrfach gegen ärztlich Rat verließ und daher nicht suffizient therapiert werden konnte und ein weiterer Patient schwere Komorbiditäten aufwies.

Ursachen vorzeitiger Wiederaufnahme (Mehrfachnennung pro Patient)	Patientenzahl	In % von 126 Patienten
Abszess	17	13,5
erneute Nekrosektomie	17	13,5
Obturierte Stents	10	7,9
Cholestase	5	4
Abgehängte Nekrosehöhle	3	2,4
Clostridien-Infektion	2	1,6
Operation (Narbenhernie, CCE)	2	1,6
Aufnahme, aber keine Reintervention notwendig	2	1,6
Infizierte Zyste	1	0,8
Sepsis	1	0,8
Pneumonie	1	0,8
Gallenblasenempyem	1	0,8
Stentdislokation	1	0,8
externe Vorstellung (Grund unbekannt)	1	0,8

Tab. 13: Ursachen für vorzeitige Wiederaufnahmen

6.15. Geplante Wiederaufnahme

Die geplante Wiederaufnahme erfolgte im Durchschnitt nach 15,6 Wochen zur Stententfernung. Hierbei erhielten nochmals alle Patienten eine Abdomensonografie. In der Mehrheit der Fälle waren ein unauffälliger Befund (44,4% aller Patienten, n=56), ein inhomogenes Pankreas (7,9% aller Patienten, n=10) und eine geschrumpfte Rest-Nekrosehöhle (6,3% aller Patienten, n=8) erkennbar. Auffälligkeiten am Ductus pancreaticus waren in 2,4% erkennbar (n=3). Weitere seltenere Befunde sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Sonografie bei geplanter Wiederaufnahme (Mehrfachnennungen)	Patientenzahl	In % von 126 Patienten
unbekannt / verstorben / nicht erschienen	29	23,0
unauffälliger Befund	58	46,0
inhomogenes Pankreas	10	7,9
Rest-Höhle (geschrumpft)	10	7,9
DHC-Erweiterung	6	4,8
Auffälliger DP	3	2,4
Freie Flüssigkeit	2	1,6
Abszess	2	1,6
Milzvenenthrombose	2	1,6
Zyste	2	1,6
atrophes Pankreas	2	1,6
Raumforderung Pankreas	1	0,8
Sequester in der WON	1	0,8
ödematöse Pankreatitis	1	0,8

Tab. 14: Sonografiebefunde bei der geplanten Wiederaufnahme

Bei 18 der initial 126 Patienten wurde im Rahmen der geplanten Wiederaufnahme eine ERCP durchgeführt (14,3%). Bei fünf Patienten zeigte sich ein unauffälliger Befund (4% aller Patienten). Bei weiteren fünf Patienten war die Stenteinlage in den DHC erforderlich (4%). Eine papilläre Stenose war bei vier Patienten erkennbar (3,2%). Ein Stenting des Ductus pancreaticus wurde bei drei Patienten durchgeführt (2,4%). Eine Steinextraktion aufgrund einer Choledocholithiasis war bei drei Patienten notwendig (2,4%). Zwei ERCP's (1,6%) verliefen frustran, wobei in einem Fall eine endosonografische Pankreasgang-Drainage erfolgte. Bei jeweils einem Patienten (0,8%) zeigten sich ein Doppelgangzeichen und ein Abbruch des Ductus pancreaticus (Tab. 15).

ERCP bei geplanter Wiederaufnahme – bei 18 Patienten (14,3%)	Patientenzahl	In % von 126 Patienten
unauffällig	5	4
DHC-Stent	5	4
papilläre Stenose	4	3,2
Choledocholithiasis	3	2,4
DP-Stent	3	2,4
frustran (1x EUS-Pankreasgangdrainage)	2	1,6
Doppelgangzeichen	1	0,8
Abbruch DP	1	0,8

Tab. 15: ERCP-Befunde bei der geplanten Wiederaufnahme

6.16. Stententfernung

Die Entfernung der Stents wurde durchschnittlich 13,4 Wochen nach Entlassung geplant (Minimum 6 Wochen, Maximum 24 Wochen, Median 14 Wochen). Erfolgt ist die Stententfernung letztendlich im Durchschnitt nach 15,6 Wochen (Minimum eine Woche, Maximum 52 Wochen, Median 14 Wochen). Damit erfolgte die Stententfernung in 47,6% (n=60) wie geplant. Eine vorzeitige Stententfernung erfolgte bei zwei Patienten (1,6%), eine verspätete Entfernung bei 31 Patienten (24,6%). Bei zwei Patienten (1,6%) wurde die Stententfernung heimatnah geplant, sodass eine genaue Liegezeit nicht bekannt ist. Bei drei Patienten (2,4%) kam es zu einem Spontanabgang der Stents und neun Patienten (7,1%) erschienen nicht zum geplanten Termin. Bei den übrigen Patienten war die genaue Liegezeit der Stents nicht bestimmbar oder die Patienten verstarben.

Insgesamt ergab sich nach Wiedervorstellung zur Stententfernung das folgende klinische Outcome: Von 126 Patienten (inklusive der operativ versorgten Patienten) erholten sich 109 Patienten von der Pankreatitis. Bei sechs Patienten liegen keine weiteren Informationen vor (lost of follow up). Elf Patienten verstarben. (Abb. 34)

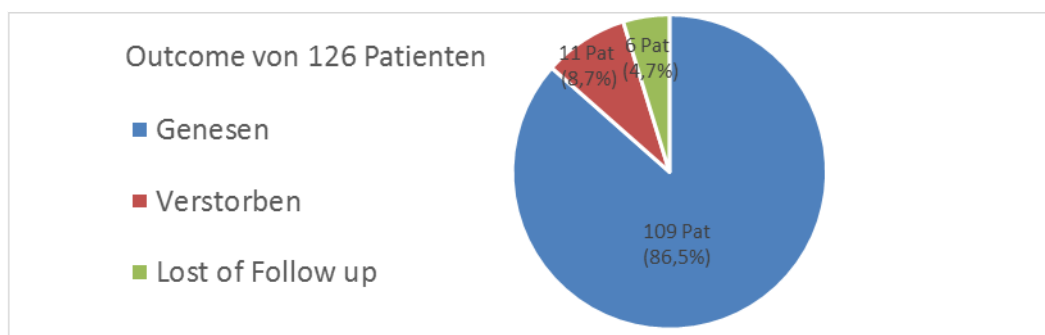


Abb. 34: Klinisches Outcome nach der Stententfernung

6.17. Wiedervorstellung im weiteren Verlauf

Einige Patienten stellten sich in den nächsten Jahren aufgrund erneuter abdomineller Beschwerden oder anderen Indikationen stationär vor. Dabei entwickelten 13 der initial 126 Patienten (10,3%) eine Pseudozyste, welche in der Mehrheit der Fälle konservativ behandelt wurde. Ein DPDS wurde bei drei Patienten diagnostiziert (2,4%). Eine weitere ERCP wurde bei 12 Patienten durchgeführt (9,5%). Davon zeigten drei Patienten eine Stenose des Pankreasganges (2,4%), eine ERCP verlief

frustran und fünf Patienten zeigten einen unauffälligen Befund in der ERCP (4%). Ein Stenting des Ductus pancreaticus erfolgte bei vier Patienten (3,2%) und eine DHC-Stenose wurde bei einem Patienten festgestellt (0,8%). Bei einem weiteren Patienten zeigte sich eine Leckage des Ductus pancreaticus (0,8%).

Eine Operation erhielten im späteren Verlauf sieben der 126 Patienten (5,6%). Dabei handelte es sich bei vier Patienten um eine Cholezystektomie, bei einem Patienten um eine Operation der Narbenhernie mit Stomarückverlegung und bei jeweils einem weiteren Patienten um eine Ileus-Operation und der operativen Versorgung einer persistierenden Hautfistel nach externer Drainage.

7. Diskussion

Die nekrotisierende Pankreatitis mit ihren potentiell komplikativen und tödlichen Verläufen ist weiterhin eine therapeutische Herausforderung. Um Behandlungsabläufe optimieren zu können, ist es notwendig, die eigene Vorgehensweise zu analysieren und im Kontext der aktuellen Literatur zu bewerten.

7.1. Charakteristik des Patientengutes

Die betrachtete Patientengruppe war überwiegend männlich (65,1%) mit einem mittleren Alter von 59 Jahren (Median 60 Jahre). Diese Daten sind ähnlich zu den Angaben in der Literatur [18, 19, 33, 58, 63, 80, 81, 91]. Die häufigste Ursache der Pankreatitis war die biliäre Genese, was sich ebenfalls mit Angaben in Studien deckt [18, 19, 63]. Im Unterschied zu einigen Veröffentlichungen wurden in der aktuellen Kohorte Patienten mit Pankreatitis jeglicher Genese einbezogen. Bakker et al. exkludierten beispielsweise Patienten mit einem akuten Schub der chronischen Pankreatitis oder einer postoperativ entstandenen Pankreatitis [17], in einigen Studien wurden Patienten mit Gerinnungsstörungen ausgeschlossen [32, 70]. Gornals et al. und Seifert et al. exkludierten Patienten, deren WON sich bis in das kleine Becken ausdehnte [70, 80]. Kumar et al. schlossen nur Patienten ein, die zuvor keine Intervention an der WON hatten [91]. Knapp zwei Drittel (62,7%) der in dieser Arbeit analysierten Patienten wurden aus externen Kliniken zugewiesen, wo sie median bereits 20 Tage therapiert wurden. Eine ähnlich hohe Zuweisungsrate beschreiben Schmidt et al. mit 70% [18] und Seifert et al. mit 51% [80].

Die häufigste Symptomatik der Patienten war mit 90,5% der Abdominalschmerz, Fieber boten bei Aufnahme bereits 44,4%, einen Ikterus zeigten 19% der Patienten. Auch diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Angaben in der Literatur [32, 69]. Laborchemische Befunde wurden nur in wenigen Studien wiedergegeben. Das hier ermittelte mediane CRP von 243mg/l liegt zwischen den Werten von Escourrou et al. mit 209,5 mg/l [86] und Schrover et al. mit 342 mg/l [90].

Mithilfe des APACHE II – Scores erfolgte die Schweregradeinteilung der Erkrankung in dieser Arbeit. Insgesamt ergab sich ein medianer APACHE II-Score von 10,5 Punkten. Ähnliche hohe Punktzahlen zeigten die Patientengruppen von Kumar et al. mit 10,1 Punkten und Escourrou et al. mit 11 Punkten [91, 86]. Allerdings

beschreiben einige Studien auch niedrigere APACHE II - Scores und damit Kohorten mit weniger Schwerkranken (Charnley et al. - 8 Punkte [84], Schrover et al. - 7 Punkte [90], Papachristou et al. - 6 Punkte[88]).

Aufgrund der Schwere der Erkrankung wurden während des stationären Aufenthaltes 45,2% der hier analysierten Patienten auf der ITS oder IMC betreut. Die Angaben in Studien schwanken hier zwischen 28% und 100% der Patienten [18, 84, 85]. Papachristou et al. beschrieben beispielsweise einen geringeren Anteil intensivpflichtiger Patienten von 34%, was mit dem auch vergleichsweise niedrigen medianen APACHE II – Score korreliert [88].

Insgesamt zeigt sich damit ein Patientengut mit ähnlichen epidemiologischen Faktoren wie in der Literatur beschrieben, allerdings mit einem vergleichsweise hohen Anteil an Schwerkranken. Eine mögliche Ursache hierfür kann sein, dass alle für eine endoskopische Nekrosektomie infrage kommenden Patienten inkludiert wurden, auch bei ausgedehnten Nekrosehöhlen oder Gerinnungsstörungen.

7.2. Charakteristik der WON

Die WON bezog in 60,3% der 126 Patienten das Pankreas mit ein (kombiniert intra- und extrapancrean 54%, nur intrapancrean 6,3%). Nur bei etwas mehr als einem Drittel der Patienten waren ausschließlich extrapancreane Nekrosen nachweisbar. Auch Schmidt et al. und Jagielski et al. beschrieben bei der Mehrheit der Patienten intrapancreane oder gemischte Nekroseareale [18, 83]. Lediglich in der Studie von Schrover et al. wird das Verhältnis intra- und extrapancreaner Nekrosen als ausgeglichen beschrieben [90].

Bei 52,4% der Patienten wurde eine komplexe Nekrosehöhle mit fuchsbauartigen Verzweigungen oder eine Ausdehnung bis in das kleine Becken beschrieben. Auch hier divergieren die Angaben in der Literatur: Seewald et al. beschreibt 23,1% der Nekrosehöhlen als komplex [85], bei Kumar et al. wiesen 25% der Patienten eine septierte WON auf [91] und Yasuda et al. gibt den Anteil mit 33,3% an [81]. Ähnlich hohe Anteile an komplexen bzw. ausgedehnten Nekrosehöhlen wie im aktuellen Patientengut weisen Schmidt et al. mit 41% und Gardner et al. mit 55% auf [18, 19]. Nur in einer Studien zeigten sich ausschließlich komplexe WON's, allerdings bei einer sehr kleinen Kohorte von nur 6 Patienten [82].

Eine entscheidende Beurteilung der WON ist die Frage nach der Infektion. In dieser Kohorte war in 92,9% der Patienten ein mikrobiologischer Erregernachweis möglich. In Studien, die ebenfalls Patienten mit endoskopischer Nekrosektomie untersuchten, ergaben sich folgende Anteile infizierter Nekrosen: Bansal et al. – 37,5% [32], Gardner et al. – 38% [19], Papachristou et al. – 49% [88], Jagielski et al. – 45,8% [83], Navaneethan et al. – 50% [92], Seifert et al. - 53,8% [80], Gornals et al. - 58,3% [70], Kumar et al. – 66% [91], Schmidt et al. – 71% [18], Charnley et al. - 84,6% [84], Bakker et al. – 95% [17], Escourrou et al. – 100% [86] und Schrover et al. – 100% [90]. Damit zeigt die Analyse der aktuellen Patienten einen vergleichsweise hohen Anteil an infizierten Nekrosehöhlen, was die Infektion als eine der Hauptindikationen zur Drainage und Nekrosektomie widerspiegelt.

Die Patienten zeigten ein breites Erregerspektrum aus Bakterien und Pilzen. Fast zwei Drittel der Patienten wiesen eine Mischinfektion auf. Die am häufigsten nachgewiesenen bakteriellen Erreger waren *Enterococcus species*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus species*, *Klebsiella pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*. Ein ähnliches Erregerspektrum zeigten auch die Patienten anderer Autoren, wenngleich das genaue Erregerspektrum in Studien nur selten genannt wird. Am häufigsten wurde das Vorkommen von Enterokokken, Staphylokokken, *Klebsiella* und *Pseudomonas* sowie *E. coli* beschrieben [32, 86, 88, 90]. Das häufige Vorkommen von Darmbakterien stützt die Theorie der bakteriellen Translokation aus dem Gastrointestinaltrakt [11].

Auch bezüglich der antibiotischen Therapie wurden in den Studien meist nur wenige Angaben gemacht. Oft wurden Carbapeneme verabreicht. Weigand et al. beschrieben beispielsweise den häufigen Gebrauch von Meropenem, Vancomycin und Linezolid [89]. Die Patienten in der aktuellen Arbeit wurden kalkuliert meist mit Ceftriaxon, Metronidazol, Meropenem, Ciprofloxacin und Piperacillin/Tazobactam anbehandelt. Nach Erhalt der Resistogramme wurde die Antibiose entsprechend angepasst. Das Spektrum der verwendeten Wirkstoffe verschob sich zu einem häufigen Gebrauch von Linezolid, Meropenem, Ciprofloxacin und Piperacillin/Tazobactam.

7.3. Diagnostik

Neben der Klinik und Laborchemie spielt die bildgebende Diagnostik eine große Rolle. Alle Patienten erhielten bei Aufnahme und im Verlauf zur Kontrolle bei Zustandsverschlechterung oder nach invasiven Eingriffen eine Abdomensonografie. Eine rein diagnostische Endosonografie wurde selten durchgeführt. Im Verlauf des stationären Aufenthaltes wurde bei 77,8% der Patienten auch eine CT durchgeführt. Die MRT kam nur sehr selten zum Einsatz (6,3%). Diese Ergebnisse unterscheiden sich stark von denen aus anderen Studien zum Thema endoskopischer Nekrosektomie. Lediglich Seifert et al. erwähnten die Sonografie überhaupt als diagnostisches Mittel [80]. In allen anderen Fällen wurde die CT, teilweise auch die MRT bevorzugt, wobei die Patienten meist sogar mehrfach mittels CT untersucht wurden, einschließlich in der Follow up – Periode [84, 87, 88, 89, 91]. Im SRH Wald-Klinikum Gera wird die Sonografie aufgrund zahlreicher Vorteile häufig genutzt: Sie ist bettseitig möglich, hat keine Komplikationen (insbesondere keine Nierenschädigung durch Kontrastmittel) und ist daher beliebig oft wiederholbar. Zudem handelt es sich um eine dynamische Untersuchung, was die Fokussierung auf bestimmte Areale zur genaueren Betrachtung ermöglicht. Allerdings ist die Sonografie auch sehr untersucherabhängig und kann durch die Patientenkonstitution und Überlagerung durch Darmgase in ihrer Aussagekraft beeinträchtigt werden. Daher ist die Nutzung der Sonografie abhängig von der Expertise der entsprechenden Klinik, da gerade im Follow up eine gewisse Reproduzierbarkeit gegeben sein muss. Die CT wird in den Leitlinien zur Eruierung von Komplikationen frühestens nach 72 Stunden empfohlen [11, 12]. Im SRH Wald-Klinikum Gera wird die CT vorrangig genutzt, wenn sich nach erfolgter Intervention keine klinische Besserung einstellt. Insbesondere abgehängte Nekrosehöhlen können dabei besser erkannt werden.

7.4. Interventionen

Das Zeitintervall zwischen dem Symptombeginn und der ersten Intervention betrug im aktuellen Krankengut median 18 Tage. Das ist im Vergleich zu Angaben anderer Autoren eher früh im Krankheitsverlauf. Gornals et al. führten die erste Intervention nach durchschnittlich 35,6 Tagen durch [70], Gardner et al. gaben 42 Tage an [19] und Schmidt et al. intervenierten nach 44 Tagen [18]. Allerdings beziehen sich diese

Autoren auf die endoskopische Drainage als erste Intervention, welche entsprechend der Empfehlungen der ESGE [11] nach frühestens 28 Tagen durchgeführt werden sollte, um durch die Entstehung einer Kapsel die Komplikationsrate niedrig zu halten. Bei den in dieser Arbeit betrachteten Patienten erhielten allerdings mehr als die Hälfte (53,2%) eine perkutane Drainage als erste Intervention. Diese wird bei Notwendigkeit (z.B. Infektion mit Sepsis) auch in der frühen, akuten Phase empfohlen, da sie die Sepsis durch die Drainage der infizierten Flüssigkeit kontrolliert und die Patienten so für eine weitere (endoskopische) Therapie stabilisiert werden [12, 56, 93].

Insgesamt wurde bei 68,3% der Patienten im Verlauf des stationären Aufenthaltes eine perkutane Drainage gelegt. Die Spülung erfolgte mit Kochsalzlösung stündlich (mit Nachtpause). Die Spülmenge richtete sich nach der Größe der WON. Einige Studien erwähnen die Nutzung einer perkutanen Drainage zusätzlich zum endoskopischen Vorgehen bei Bedarf entsprechend der Klinik [17, 32, 80, 83, 84, 85, 86, 88]. Schmidt et al. legten perkutane Drainagen zusätzlich bei ausgedehnten Nekrosehöhlen an und spülten diese 3- bis 6- mal täglich mit einem Zusatz von Antibiotika [18]. Bei Gardner et al. [19] und Yasuda et al. [81] galt die Notwendigkeit einer perkutanen Drainage hingegen als Therapieversagen der endoskopischen Interventionen. Um einen zusätzlichen Spüleffekt zu erreichen, wurden in vielen Studien nasozystische Spülkatheter gelegt [17, 80, 82- 86, 88, 90, 91]. Aufgrund des eingeschränkten Patientenkomforts kommen nasozystische Spülkatheter im SRH Wald-Klinikum Gera nur selten zum Einsatz (einmalige Anwendung in der aktuellen Kohorte). Die Anlage perkutaner Drainagen mit Spülung wurde dagegen sehr häufig genutzt, primär um instabile Patienten mit Sepsis zu stabilisieren oder sekundär bei großen oder komplexen WON's in Ergänzung zur internen Drainage, da durch die Spülung ein deutlich besserer Drainageeffekt erreicht werden kann. Van Baal et al. beschreiben in einem systematischen Review eine Erfolgsrate der perkutanen Drainage mit Spülung von 55,7% ohne weitere operative Nekrosektomie, was die perkutane Drainage als eines der primären Drainageverfahren favorisiert. [102]

Die endosonografisch geführte Anlage interner Drainagen wurde durchschnittlich 33,9 Tage nach Symptombeginn durchgeführt, was eher den bereits oben genannten Angaben in der Literatur entspricht.

Zum Vergleich des Vorgehens bei Anlage interner Drainagen und der endoskopischen Nekrosektomie wurden folgende Studien betrachtet:

Autor, Land	Studien-Zeitraum	Kohorte mit NE	PCD	Stents intern	Ausmaß NE	Devices NE	Anzahl NE-Sitzungen	Klinischer Erfolg	Komplikationen	Notwendigkeit OP	Mortalität
Gornals et al. (70), Spanien	2011-2014	12		LAMS +/- Pigtails	nach Klinik	Spülen/Saugen	Median 3	100%	33%	0%	0%
Seifert et al. (80), Deutschland	1999-2005	93	bei Bedarf	Pigtails +/- Spülsonde	komplett	Spülen/Saugen, Schlinge, Zange, Korb	MW 6,2	81%	26%	12,90%	7,50%
Gardner et al. (19), USA	2003-2010	104	keine		komplett	Ballon, Schlinge, Netz	MW 2,5	91,3%	14% (+ 20% leichte Blutungen)	3,8%	4,8%
Yasuda et al. (81), Japan	2005-2011	57	keine	Pigtails	komplett	Zange, Schlinge	MW 5	75%	33%	8,8% (Perforation, Luftembolie)	11% (Ileus, Pneumonie, Asystolie)
Bansal et al. (32), Indien	2014-2016	46 von 64 Pat. mit EUS-Drainage	bei Bedarf	LAMS	lockere Nekrosen	Spülen/Saugen, Schlinge, Netz	MW 3,2	80%	12,5% (aller 64 Patienten)	1,6%	
Bakker et al. (17)	2008-2010	10	bei Bedarf	Pigtails + Spülsonde	fast komplett	Korb, Netz, Schlinge	Median 3	90%	10%	20% (VARD)	10%
Ang et al. (69), Singapur	2007-2011	8	keine	Pigtails	fast komplett	Korb, Netz	Median 1	87,5%	0%	12,5%	0%
Schmidt et al. (18), Dänemark	2005-2011	81	bei Bedarf	Pigtails	komplett	Schlinge, Korb	Median 4	89%	12%	0%	11%
Mathew et al. (82)	2006-2007	6	keine	Pigtails +/- Spülsonde	fast komplett	Spülen, Kappe, Netz, Schlinge		83,3%	16,7% (Blutung)	0%	0%
Jagielski et al. (83), Polen	2011-2016	24	bei Bedarf	Pigtails +/- Spülsonde	nach Klinik	Korb	MW 6,5	95,8%	37,5% (Blutung, Dislokation, Perforation)	4,2%	0%
Papachristou et al. (88)	1998-2006	53	bei Bedarf	Pigtails +/- Spülsonde		Ballon, Korb, Zange	Median 3	81%	21% (Blutungen, Fehlpunktion)	23%	6%

Tab. 16: Studien zum Thema endoskopische Nekrosektomie. NE = Nekrosektomie, +/- = mit/ohne, OP = Operation, PCD = Perkutane Drainage,

MW = Mittelwert

Autor, Land	Studien-Zeitraum	Kohorte mit NE	PCD	Stents intern	Ausmaß NE	Devices NE	Anzahl NE-Sitzungen	Klinischer Erfolg	Komplikationen	Notwendigkeit OP	Mortalität
Charnley et al. (84), England	2002-2004	13	bei Bedarf	Pigtails +/- Spülsonde	lockere + feste Nekrosen	Spülen/Saugen, Korb, Ballon	MW 4	92,3%		7,7%	15,4% (nicht Pankreatitis-assoziiert)
Seewald et al. (85), Deutschland	1997-2004	13	bei Bedarf	Pigtails +/- Spülsonde	täglich, komplett	Water-jet-System, Korb	Median 7	76,9%	30,8%	(inclusive Pankreas-karzinom)	0%
Escourrou et al. (86), Frankreich	2004-2007	13	bei Bedarf	Nasozystischer Katheter	fast komplett	Korb, Netz, Schlinge	MW 1,8	100%	46% (inklusive Sepsis; Blutungen)	0%	0%
Voermans et al. (87), Niederlande	2003-2006	25		Pigtails +/- Spülsonde	komplett	Korb, Netz, Schlinge	MW 1,9	93%	40%	7%	0%
Weigand et al. (89), Deutschland	Veröffentlicht 2019	9	keine	LAMS	nach Klinik	Schlinge	MW 5,7	100%	0% (1 Stent-dislokation spät)	0%	0%
Schrover et al. (90), Niederlande	2001-2006	8	keine	Pigtails +/- Spülsonde	komplett	Korb	Median 4	75%	37,5% (Blutung, Therapieversagen Perforation)	25%	12,5%
Kumar et al. (91)	2009-2010	12	keine	Pigtails +/- Spülsonde	lockere Nekrosen	Netz, Zange, Schlinge	MW 1,4	91,7%	8,3% (Blutung)	0%	0%
Ladd et al. (79), Texas	2016-2019	21		LAMS	> 90% Nekrosen	Schlinge, Zange, Korb, Ballon	MW 3	95%	23,8% (inklusive Sepsis)	5%	0%
Navaneethan et al. (92)	2004-2008	8		Pigtails				75%	12,5%	25%	12,5%
Aktuelle Arbeit, Deutschland	2004-2019	126	bei Bedarf	Pigtails, SEMS, LAMS	nach Klinik	Spülen, Saugkappe, Schlinge, Korb	Median 2	82,5%	9,5% (Ohne Sepsis) 36,5% (inklusive Sepsis)	9,5%	8,7%

Tab. 16 (Fortsetzung): Studien zum Thema endoskopische Nekrosektomie. NE = Nekrosektomie, +/- = mit/ohne, OP = Operation, PCD = Perkutane Drainage, MW = Mittelwert

Die Vorgehensweise und Methodik bei Anlage interner Drainagen ähnelt sich in allen Studien. In den meisten Fällen handelte es sich außerdem um transgastrische Zugänge, der transduodenale Weg wurde seltener genutzt. Unterschiede zeigen sich allerdings in den verwendeten Stentarten. In der Kohorte dieser Arbeit wurden am häufigsten LAMS in Form des Axios- oder Hot Axios-Stents der Firma Boston Scientific verwendet (53,7%). Bei einem Drittel der Patienten wurden Doppelpigtail-Stents genutzt. Nur wenige Patienten erhielten andere gecoverte Stentarten (13%). Doppelpigtail-Stents und andere gecoverte Metallstents wurden insbesondere in den frühen Jahren des Beobachtungszeitraumes genutzt, da der Axios-Stent erst ab 2011 im SRH Wald-Klinikum Gera zum Einsatz kam. Im späteren Zeitraum der Betrachtung wurden außerdem Doppelpigtail-Stents durch den Axios-Stent gelegt, um eine Okklusion oder Arrosion der Zystenwand durch das Stentende zu vermeiden. Dieses Vorgehen nutzten auch Law and Baron [68]. In der oben aufgeführten Literatur wurden nur in vier Studien LAMS genutzt [32, 70, 79, 89]. Dabei handelt es sich gleichzeitig um die aktuelleren Studien. Alle anderen Autoren nutzten Doppelpigtail-Stents, teilweise in Kombination mit nasozystischen Spülsonden. Die Nutzung von LAMS wird auch durch die AGA und ESGE empfohlen, wobei die ESGE Doppelpigtail-Stents gleichermaßen empfiehlt. Vorteile der LAMS sind eine kürzere Interventionszeit, die Möglichkeit der Passage mit dem Endoskop und hohe technische und klinische Erfolgsraten [62, 63]. Einen Vorteil der Metallstents bezüglich Komplikationen (Blutung, Perforation) und der Häufigkeit von Reinterventionen beschreiben auch Bazerbachi et al. in ihrer vergleichenden Metaanalyse [66]. Auch die Nutzung von LAMS mit Einbrennfunktion wurde durch Lakhtakia et al. als technisch erfolgreich und sicher beschrieben, wobei sich die Untersuchung nur auf eine geringe Fallzahl bezog [94]. Die Studien sind meist sehr heterogen und haben teilweise nur geringe Fallzahlen [62]. Die mediane Liegezeit der hier verwendeten LAMS betrug 32 Tage, die mediane Liegezeit der Doppelpigtail-Stents betrug 56 Tage. Die unterschiedlichen Liegezeiten kommen dadurch zustande, dass LAMS zum Teil in einer Nekrosektomie-Sitzung entfernt wurden und nach der Intervention durch Doppelpigtail-Stents ersetzt wurden, mit welchen die Patienten schließlich entlassen wurden. In der Literatur gibt es sehr unterschiedliche Angaben zur Liegezeit der Stents. Sie reicht von 28 Tagen (LAMS) bei Gornals et al. [70] über 72 Tage (LAMS) bzw. 76 Tage (Doppelpigtail-Stents) bei Bansal et al. und Ang et al. [32, 69] bis hin zu einem Jahr (Doppelpigtail-Stents) bei

Schmidt et al. [18]. Ein Langzeit-Stenting mit LAMS wird durch die AGA und ESGE nicht empfohlen [11, 12], da im Zusammenhang mit LAMS Spätkomplikationen (z. B. Blutungen) beschrieben wurden [15, 64]. Eine längere Liegezeit von Doppelpigtail-Stents wird aber bei Verdacht auf ein DPDS durch die ESGE empfohlen. Insgesamt wird die empfohlene Dauer des Stentings aber weiterhin diskutiert.

Auf die Nutzung kombinierter interner und externer Drainagen wird in der oben genannten Literatur nur wenig eingegangen. Von den 126 hier analysierten Patienten wurden allerdings 50% kombiniert therapiert, was eine Steigerung der Spülmenge erlaubte. Eine ebenfalls hohe Anzahl an zusätzlichen perkutanen Drainagen (40% der Patienten) wurde in der Studie von Papachristou et al. beschrieben, um ausgedehnte oder therapierefraktäre Nekrosehöhlen zu behandeln [88]. Die von Jha et al. als „Dual-modality drainage“ beschriebene Therapie zeichnet sich durch gute Ergebnisse in der Therapie der WON aus und wird besonders bei ausgedehnten Nekrosehöhlen genutzt [60]. Außerdem werden verkürzte stationäre Liegezeiten, weniger Reinterventionen und weniger Hautfisteln beschrieben [15].

Die endoskopische Nekrosektomie erfolgte median nach 33 Tagen. In der Literatur werden Zeitspannen zwischen 27,5 Tagen und 49 Tagen beschrieben [80, 86, 88]. Die Zeit zwischen Anlage der internen Drainage und der ersten Nekrosektomie betrug median 5 Tage. Nur in wenigen Fällen erfolgte die erste Nekrosektomie unmittelbar nach der Drainageanlage. Dies wurde auch von vielen anderen Autoren so gehandhabt [17, 19, 69, 70, 79, 81, 87]. Lediglich Kumar et al. führten die erste endoskopische Nekrosektomie regelhaft während der Indexendoskopie mit Drainageanlage durch [91].

Die Patienten der aktuellen Arbeit wurden meist unter Sedierung nekrosektomiert. Lediglich bei intubierten Patienten auf der ITS erfolgte die Intervention in Narkose. Auch in den meisten Studien wurde die Nekrosektomie mit wenigen Ausnahmen in Sedierung durchgeführt [17, 19, 69, 80, 82, 84, 88, 89, 90]. Im Gegensatz dazu wurden die Patienten von Gornals et al. und Kumar et al. in Narkose endoskopisch nekrosektomiert [70, 91]. Die meisten Autoren verwendeten für die Nekrosektomie ein (therapeutisches) Gastroskop, ebenso wie die Endoskopiker am SRH Wald-Klinikum Gera [18, 32, 69, 70, 81, 82, 85, 88, 89, 91]. Charnley et al. und Gardner et al. nutzten allerdings auch Duodenoskope [19, 84]. Die Nutzung eines therapeutischen Gastroskops wird auch von der ESGE empfohlen, da es einen

größeren Arbeitskanal hat. Vergleichsstudien bezüglich verschiedener Endoskope existieren allerdings nicht [11]. Da auch keine spezifischen Hilfsmittel für die Nekrosektomie existieren, ist das Spektrum genutzter Devices groß. In der aktuellen Untersuchung wurden am häufigsten Polypektomie-Schlingen genutzt, aber auch Körbe und Saugkappen kamen zum Einsatz. In der Literatur werden zusätzlich auch Berge-Netze, Zangen, Ballons und Water-jet-Systeme beschrieben [85], wobei letztere aufgrund fehlender Evidenz von der ESGE nicht empfohlen werden [11]. Das Ausmaß und die Häufigkeit endoskopischer Nekrosektomien wurden bei den hier untersuchten 126 Patienten von der Klinik und Paraklinik bestimmt. Es wurden lockere Nekrosen entfernt und nur in 15,9% der Fälle war nach Abschluss der letzten Intervention eine makroskopisch komplette Nekrosektomie erfolgt. Ebenfalls nach der Klinik des Patienten richteten sich Gornals et al., Bansal et al (Entfernung ausschließlich lockerer Nekrosen), Jagielski et al. und Weigand et al. [70, 32, 83, 89]. Viele weitere Autoren strebten allerdings die (fast) komplette Nekrosektomie mit sichtbarem Granulationsgewebe an [17- 19, 69, 80-82, 85- 87, 90]. Bei den 126 Patienten wurden median 2 Nekrosektomie-Sitzungen durchgeführt, der Durchschnitt betrug 1,9 Sitzungen. Die Angaben in der Literatur schwankten zwischen median einer bis 7 Sitzungen bzw. durchschnittlich 1,4 bis 6,5 Sitzungen (Tabelle 16). In dieser Arbeit ist die geringe Anzahl an Nekrosektomien dadurch zu erklären, dass keine makroskopisch komplette Nekrosektomie angestrebt wurde und auch additive Verfahren, wie die perkutane Drainage, zum Regress der WON führten. Perkutane Nekrosektomien wurden in den oben genannten Studien nicht als Teil einer erfolgreichen endoskopischen Therapie beschrieben. Von den 126 Patienten dieser Arbeit wurde bei 11,1% eine perkutane Nekrosektomie durchgeführt.

In Bezug auf alle Interventionen (Drainageanlagen, Nekrosektomien und weitere endoskopische Interventionen wie ERCP) erfolgten median 4 Interventionen pro Patient.

7.5. Komplikationen, Mortalität und Klinische Erfolgsrate

Einen septischen Verlauf der Erkrankung boten 27% der Patienten, 16,7% entwickelten ein Organversagen (meist des Respirationstraktes) und bei 11,1% zeigte sich ein Multiorganversagen. Insgesamt in fünf Fällen führte ein septisches Multiorganversagen zum Tod. Bakker et al. berichteten von einem

Multiorganversagen in 30% ihrer Patienten [17] und Schmidt et al. gaben bei 23% ein Multiorganversagen an [18]. Eine Sepsis entwickelten 9,5% der Patienten von Ladd et al. [79] und 23,1% der Patienten von Escourrou et al. [86].

Die meisten Autoren bezogen ihre angegebenen Komplikationsraten auf Blutungen, Perforationen, Stentdislokationen oder –okklusionen. Nur Escourrou et al. und Ladd et al. bezogen die Sepsis in die Komplikationsrate mit ein, wodurch diese mit 46% bzw. 23,8% entsprechend hoch war [86, 79].

Betrachtet man die Komplikationsrate der aktuellen Arbeit inklusive der Sepsis, liegt auch diese mit 36,5% sehr hoch. Betrachtet man die Komplikationen ohne Sepsis, zeigt sich eine Komplikationsrate von 9,5% mit 7,1% Blutungen und 2,4% Perforationen. Die Komplikationsraten der Autoren (Sepsis exkludiert) schwanken zwischen 0% und 40%, wobei am häufigsten Blutungen genannt werden (Tabelle 16). Dabei ist allerdings zu beachten, dass viele dieser Studien nur eine sehr kleine Fallzahl aufweisen.

Die Notwendigkeit einer Operation trat bei 9,5% der Patienten auf. Operationsindikationen waren in fünf Fällen das abdominelle Kompartmentsyndrom, in drei Fällen die oben erwähnten Perforationen und in je einem Fall ein Ileus bei Darmgangrän, eine inkarzerierte Hernie und ebenfalls nur in einem Fall das Versagen der endoskopischen Therapie aufgrund einer kalzifizierten Zystenwand. Auch die Rate an Operationen schwankt in den Studien zwischen 0% und 30,8% (Tabelle 16).

Die Mortalität dieser Kohorte im Indexaufenthalt lag bei 5,6%, die Gesamtmortalität nach Analyse von Folgeaufenthalten aufgrund vorzeitiger Wiederaufnahmen vor endgültiger Stententfernung lag bei 8,7%. Todesursachen waren ein septisches Multiorganversagen (n=5), ein hämorrhagischer Schock (n=2), eine klinische Verschlechterung mit frustraner Reanimation (n=2), ein Verdacht auf Lungenembolie (n=1) und eine malignen Grunderkrankung (n=1). Die Mortalitätsrate in der Literatur reicht von 0% bis 15,4%, wobei teilweise auch nicht Pankreatitis-assoziierte Todesursachen mit eingeschlossen wurden (Tabelle 16).

Nach Abzug der verstorbenen Patienten und den operationspflichtigen Patienten ergibt sich eine klinische Erfolgsrate der endoskopischen Therapie von 82,5%. Diese liegt im mittleren Bereich der in der Literatur angegebenen Spanne der Erfolgsraten

von 75-100% (Tabelle 16). Bei der hier angegebenen Erfolgsrate von 82,5% muss der im Vergleich zur Literatur hohe Anteil schwerkranker Patienten bedacht werden. Außerdem zeigten die hier analysierten Patienten eine vergleichsweise hohe Rate an infizierten Nekrosen, die per se eine erhöhte Mortalität aufweisen. Außerdem weisen viele der Vergleichsstudien eine sehr niedrige Fallzahl auf (Tabelle 16).

7.6. Entlassung und Follow up

Die Entlassung der Patienten erfolgte nach einer durchschnittlichen stationären Liegezeit von 44,5 Tagen (median 35 Tage). In der Literatur wurden stationäre Therapiedauern zwischen 5 Tagen und 46 Tagen beschrieben [19, 32, 70, 80, 81, 87, 88]. Dabei ist allerdings nicht klar, ob sich die Liegezeit nur auf den stationären Aufenthalt in der entlassenden Klinik bezieht, oder ob auch Voraufenthalte bei von extern zugewiesenen Patienten hier mit einfließen.

Alle Patienten wurden mit einliegendem Fremdmaterial entlassen (83,3% mit Doppelpigtail-Stents, davon 13% via Axios-Stent, 33,3% mit Axios-Stents und 2,4% mit perkutanen Drainagen).

Die Stententfernung wurde durchschnittlich in 13,4 Wochen geplant. Allerdings kam es zu einer vorzeitigen Wiederaufnahme von 32,5% der Patienten, meist aufgrund von Schmerzen oder Infektzeichen. Häufige Ursache hierfür waren zusätzlich zu drainierende Abszesse oder die Notwendigkeit einer erneuten Nekrosektomie. Bei 7,9% der Patienten war eine Stentokklusion nachweisbar. Eine Stentdislokation trat nur bei einem Patienten auf (0,8%). Daneben führten aber auch Clostridien-Infektionen, Narbenhernien oder Pneumonien zu einer Wiederaufnahme. Die Reinterventionsrate aufgrund der Pankreatitis lag damit bei 27,8%.

Letztendlich erfolgte die Stententfernung nach durchschnittlich 15,6 Wochen. Ein spontaner Stentabgang wurde bei 2,4% der Patienten festgestellt, ohne dass es hierdurch zu einer Symptomatik kam. Yasuda et al. führten die Stententfernung nach median 13 Wochen durch [81]. Bei Gornals et al. wurden die Stents nach durchschnittlich 9 Wochen entfernt [70]. Ladd et al. entfernten die Stents allerdings bereits nach knapp vier Wochen [79]. Bis auf die oben genannten Stentokklusionen mit Reinterventionsbedarf und den drei asymptomatischen Spontanabgängen

zeigten sich trotz der in dieser Arbeit recht langen Stentliegezeiten keine Stent-assoziierten Spätkomplikationen.

Im weiteren Verlauf nach der Stententfernung präsentierten sich 13 Patienten (10,3%) mit einer Pseudozyste, welche in den meisten Fällen konservativ behandelt werden konnte. Ein DPDS wurde bei drei Patienten (2,4%) diagnostiziert. Damit liegt die Rezidivrate nach Stententfernung bei 12,7%, wobei nur selten eine Intervention notwendig war. Zu einer Operation im Follow up kam es bei sieben Patienten, allerdings war nur eine Operation Pankreatitis-assoziiert mit Versorgung einer persistierenden Hautfistel nach externer Drainage. In der Literatur wurden folgende Rezidivraten angegeben: 7% bei Yasuda et al. [81], 15,4% (zwei Patienten mit Pseudozysten) bei Seewald et al. [85], 8% bei Voermanns et al. [87], 8,3% (Verdacht auf DPDS) bei Gornals et al. [70], jeweils keine Rezidive bei Ladd et al. und Charnley et al. [79, 84].

8. Schlussfolgerung

Durch das in dieser Arbeit beschriebene Vorgehen in der Diagnostik und Therapie der nekrotisierenden Pankreatitis zeigen sich, auch im Vergleich zu der verfügbaren Literatur, gute klinische Erfolgsraten bei akzeptablen Komplikationsraten. Daher kann die Therapie am SRH Wald-Klinikum Gera in folgendem Algorithmus zusammengefasst werden (Abb. 35): Bei symptomatischen Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis und einer Krankheitsdauer unter vier Wochen sollte eine perkutane Feinnadelpunktion zur Frage einer Infektion erfolgen. Bei septischen Patienten mit Verdacht oder Bestätigung einer Infektion empfiehlt sich die primäre Anlage einer perkutanen Drainage. Bei einer Krankheitsdauer über vier Wochen und Ausbildung einer WON unterscheidet sich das Vorgehen je nach klinischer Verfassung des Patienten. Bei septischen, instabilen Patienten ist immer die perkutane Drainage zu präferieren. Nach Stabilisierung des Allgemeinzustandes kann die Umwandlung in eine interne Drainage erfolgen. Bei stabilen, aber symptomatischen Patienten kann bei einer WON mit Nähe zum Gastrointestinaltrakt direkt die interne Drainageanlage erfolgen. Bei großer WON, komplexer WON oder bei Nachweis von Senkungsabszessen sollte die kombinierte intern-perkutane Drainage durchgeführt werden, die eine exzessive Spülung über die perkutane Drainage erlaubt. Nach der Drainage der WON erfolgt die Evaluation des klinischen Verlaufes. Bei Besserung von Klinik, Paraklinik und bei Regress der WON in der Sonografie kann die externe Drainage entfernt werden. Der Patient kann entlassen werden mit einem Wiederaufnahmetermin zur Stententfernung in 8-12 Wochen. Sollte jedoch nach Drainage keine Besserung der Symptomatik eintreten, gilt es, die Ursache dafür zu eruieren. Hier kann eine CT-Untersuchung hilfreich sein. Im Falle einer abgehängten Nekrosehöhle mit Sekretverhalt sollten zusätzliche Doppelpigtail-Stents durch den liegenden LAMS in die Nebenhöhlen eingelegt werden oder ein zweiter LAMS etabliert werden. Bei allen Interventionen an infizierten WON's sind LAMS mit einem Schutzpigtail zu bevorzugen. Verbessert sich im weiteren Verlauf trotz perkutaner Spülung und interner großlumiger Drainage das klinische Bild und die Laborchemie nicht, muss von einem persistierenden septischen Krankheitsbild ausgegangen werden. In diesen Fällen ist eine transluminale Nekrosektomie mit Inspektion der WON anzuraten. Hier sollte insbesondere auf Fistelkanäle in benachbarte oder abgehängte Zweithöhlen geachtet werden, die ebenfalls drainiert werden müssen. Debris oder Nekrosen können zu Stentokklusionen führen, was sich

klinisch in einer Verschlechterung und laborchemisch in einer Aszension der Infektparameter zeigt. Auch in diesen Fällen sollte eine forcierte endoskopische transluminale Nekrosektomie angestrebt werden. Im Falle von Senkungsabszessen, die transluminal nur unzureichend drainierbar sind, sollte die primäre oder sekundäre perkutane Drainage erfolgen. Über diesen Weg kann bei Bedarf (klinische Verschlechterung) auch eine perkutane Nekrosektomie durchgeführt werden. Nach jeder Intervention und bei klinischer Verschlechterung während der Therapie sollte eine perkutane sonografische Kontrolle erfolgen, um das Ergebnis der Drainage zu dokumentieren oder um Komplikationen oder ineffiziente Interventionsergebnisse frühzeitig zu erkennen. Sollte keine klinische Besserung eintreten oder weitere liquide nicht drainierte Areale erkennbar sein, müssen die perkutanen und endoskopischen Interventionen wiederholt werden. Die operative Versorgung steht als Ultima Ratio zur Verfügung, wenn sich unter den minimalinvasiven Verfahren ein therapierefraktärer Verlauf zeigt. Bei Blutungskomplikationen sollte frühzeitig eine bildgebende (Angio-CT) und interventionell-radiologische Intervention erfolgen.

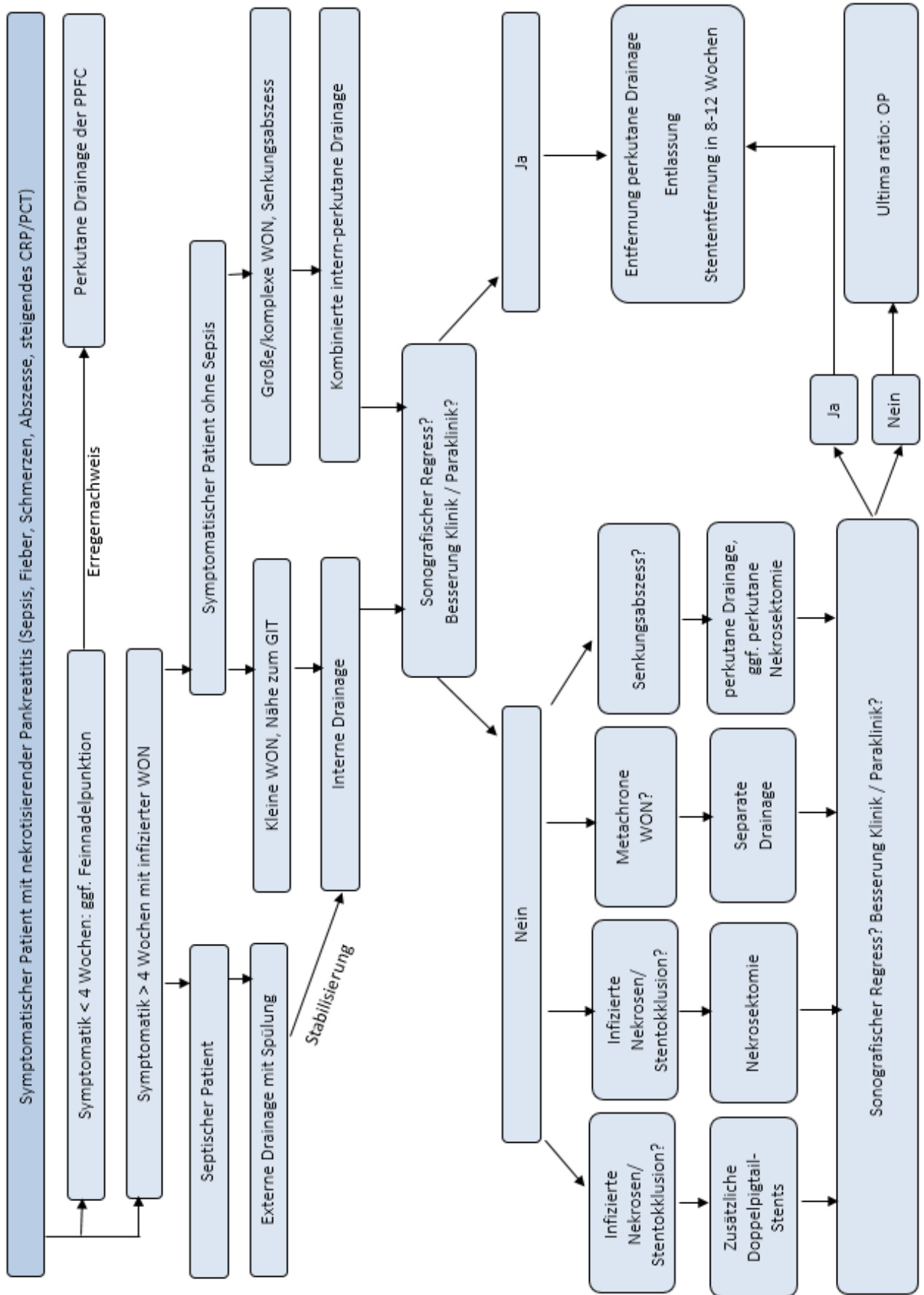


Abb. 35: Endoskopischer Therapiealgorithmus

Besonders effektiv ist die Umsetzung dieses Algorithmus, da am SRH Wald-Klinikum Gera alle Interventionen bis auf die Operationen und Angiografien (z. B. bei Blutungen) durch die Medizinische Klinik 3 durchgeführt werden. So können Sonografien, perkutane und interne Drainagen und Nekrosectomien ohne Zeitverzögerung erfolgen. Einen besonderen Stellenwert im Vergleich zur Literatur hat die Sonografie als diagnostisches und therapeutisches Hilfsmittel. Sie wird zur Primärdiagnostik, zur Feststellung von Komplikationen bei klinischer Verschlechterung und zur Verlaufskontrolle nach Interventionen genutzt, was eine bettseitige, beliebig oft anwendbare und komplikationslose engmaschige Überwachung des Krankheitsverlaufes möglich macht. Mit der Ergänzung durch CT-Untersuchungen und der interdisziplinären Zusammenarbeit mit Radiologen, Intensivmedizinern und Chirurgen bei komplikativen Verläufen erhalten die Patienten das gesamte notwendige therapeutische Spektrum, um die Mortalität bei nekrotisierender Pankreatitis so niedrig wie möglich zu halten.

9. Anhang

9.1. Tabellenverzeichnis		Seite
Tab. 1	Peripankreane Flüssigkeitsansammlung (Atlanta-Klassifikation)	13
Tab. 2	Marshall Scoring System	19
Tab. 3	Vergleich Plastestents, Metallstents und LAMS	33
Tab. 4	Material für die ERCP	47
Tab. 5	Material für die endosonografische Drainage	50
Tab. 6	Material für die endoskopische Nekrosektomie	51
Tab. 7	Schweregradeinteilung der Pankreatitis mithilfe des APACHE II - Scores	55
Tab. 8	Übersicht über die nachgewiesenen bakteriellen Erreger	58
Tab. 9	Anzahl der Antibiotika pro Patient kalkuliert und resistenzgerecht	60
Tab. 10	Verwendete Antibiotika kalkuliert und resistenzgerecht	61
Tab. 11	Antimykotische Therapie kalkuliert und resistenzgerecht	62
Tab. 12	Häufigkeitsverteilung bei der Kombination interner und perkutaner Nekrosektomie	69
Tab. 13	Ursachen für vorzeitige Wiederaufnahmen	76
Tab. 14	Sonografiebefunde bei der geplanten Wiederaufnahme	77
Tab. 15	ERCP-Befunde bei der geplanten Wiederaufnahme	77
Tab. 16	Studien zum Thema endoskopische Nekrosektomie	85

9.2. Abbildungsverzeichnis

Seite

Abb. 1	APACHE II – Score Erhebungsbogen	16
Abb. 2	Analysierte Patientenkohorte	40
Abb. 3	Altersverteilung der Kohorte	40
Abb. 4	Konkrement im DHC (ERCP)	47
Abb. 5	Konkremententfernung mit Korb	47
Abb. 6	Drainage PerkuCess	48
Abb. 7	Axios-Stent	49
Abb. 8	Doppelpigtail-Stents und Axios-Stent nach Entfernung	49
Abb. 9	Anlage Axios-Stent und eitrige Sekretion via Axios-Stent	50
Abb. 10	Nekrosektomie via Axios-Stent	52
Abb. 11	Nekrosektomie perkutan	52
Abb. 12	Zugang für die perkutane Nekrosektomie	52
Abb. 13	Perkutane Nekrosektomie in der Durchleuchtung	52
Abb. 14	Genese der Pankreatitis	53
Abb. 15	Verteilung der Erregerart	56
Abb. 16	Anzahl der verschiedenen Erreger pro Patient	57
Abb. 17	Häufigste bakterielle Erreger in % von 126 Patienten	57
Abb. 18	Multiresistente Erreger	59
Abb. 19	Candida species im Punktat	59
Abb. 20	Häufig verwendete Antibiotika kalkuliert und resistenzgerecht	61
Abb. 21	Antimykotische Therapie kalkuliert resistenzgerecht	63
Abb. 22	Art der ersten Intervention	64
Abb. 23	Spülmenge bei perkutanen Drainagen	65
Abb. 24	Größenverteilung der Axios-Stents	66
Abb. 25	Spülmenge bei kombinierter intern-perkutaner Drainage	67
Abb. 26	Ausmaß der Nekrosektomie	68
Abb. 27	Werkzeuge bei der Nekrosektomie	68
Abb. 28	Anzahl der Nekrosektomien pro Patient	69
Abb. 29	Zusätzliche oder neu platzierte Drainagen nach Nekrosektomie	70
Abb. 30	Anzahl an Interventionen pro Patient	71
Abb. 31	Komplikationen	71
Abb. 32	Klinik und Paraklinik bei Aufnahme und Entlassung	74

Abb. 33	Anzahl der Doppelpigtail-Stents pro Patient bei Entlassung	75
Abb. 34	Klinisches Outcome nach der Stententfernung	78
Abb. 35	Endoskopischer Therapiealgorithmus	95

9.3. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller- Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. med. U. Will

Prof. Dr. med. habil. U. Settmacher,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Crossen an der Elster, 06.01.2021

Kristin Jäger

9.4. Danksagung

Ich danke im Besonderen meinem Betreuer Prof. Dr. med. Uwe Will für den Ansporn, die Geduld und die große Hilfsbereitschaft bei der Erstellung dieser Arbeit.

Auch Herrn Prof. Dr. med. habil. Utz Settmacher möchte ich herzlich für die Unterstützung danken.

Herzlich danken möchte ich auch den Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und allgemeinen Inneren Medizin am SRH Wald-Klinikum Gera, insbesondere Herrn Oberarzt Dr. med. Frank Földner, den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Endoskopie und der Chefarztsekretärin Frau Große.

Großer Dank für die private Unterstützung, die Geduld und das Verständnis gilt meiner Mutter Kerstin Kneissl und meinem Lebenspartner Clemens Panzer.

9.5. Bibliografie

1. Van Grinsven, J., et al., The Value of a 24/7 Online Nationwide Multidisciplinary Expert Panel for Acute Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology*, 2017. 152(4):685-688
2. Rasch, S., et al., Open Surgical versus Minimal Invasive Necrosectomy of the Pancreas – A Retrospective Multicenter Analysis of the German Pancreatitis Study Group. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0163651.
3. Banks, P., et al., Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 2013. 62:102-111
4. Mao, E., Intensive management of severe acute pancreatitis. *Annals of Translational Medicine*, 2019. 7(22): 687
5. Lv, Z., et al., Three-hour post-ERCP amylase level: a useful indicator for early prediction of post-ERCP Pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2020. 20: 118
6. Klar, E. und Werner, J., New pathophysiological findings on acute pancreatitis. *Der Chirurg* Volume 71, pages253–264
7. Liang, Y., et al., Procalcitonin, C-Reactive Protein, and Neutrophil Ratio Contribute to the Diagnosis and Prognosis of Severe Acute Pancreatitis. *Iran J Public Health*, 2019. 48(12): 2177–2186.
8. Stevens, K., und Lisanti, C., *Pancreas Imaging*. 2020, StatPearls Publishing LLC.
9. Siregar, G. A. und Siregar, G. P., Management of Severe Acute Pancreatitis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019. 7(19): 3319–3323.
10. Xiao, B., et al., Current concepts for the diagnosis of acute pancreatitis by multiparametric magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg*. 2019. 9(12): 1973–1985

11. Arvanitakis, M., et al., Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy* 2018. 50(05): 524-546.
12. Baron, T. H., et al., American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology* 2020. 158: 67-75.
13. Bansal, A., et al., Gastrointestinal complications in acute and chronic pancreatitis. *JGH Open*, 2019. 3(6): 450–455.
14. Puli, S. R., et al., Endoscopic transmural necrosectomy for walled-off pancreatic necrosis: A systemic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014. 28(1): 50-53.
15. Boxhoorn, L., et al., Endoscopic Management of Infected Necrotizing Pancreatitis: an Evidence-Based Approach. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018. 16(3): 333-334.
16. Sorrentino, L., et al., Combined totally mini-invasive approach in necrotizing pancreatitis: a case report and systematic literature review. *World Journal of Emergency Surgery* 2017, 12:16
17. Bakker, O. J., et al., Endoscopic transgastric vs. surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis – a randomized trial. *JAMA* 2012, 307(10):1053-61
18. Schmidt, P., N., et al., Endoscopic, transmural drainage and necrosectomy for walled-off pancreatic and peripancreatic necrosis is associated with low mortality – a single-center experience. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2015, 50: 611-618

19. Gardner, T. B., et al., Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis: results from a multicentre U.S. series. *Gastrointest Endosc* 2011, 73(4):718-26
20. Tarantino, I., et al., Clinical impact of EUS treatment of walled-off pancreatic necrosis with dedicated devices. *Endoscopy International Open* 2017, 05: E784-E791
21. Yip, H., C. und Teoh, A. Y. B., Endoscopic Management of Peri-Pancreatic Fluid collections. *Gut and Liver* 2017, 15;11(5):604-611.
22. Bernhardt, J., et al., Endoskopische Therapie von Pankreaspseudozysten und Nekrosen. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 4, 2016. S. 261-272.
23. Varadarajulu, A., et al., Multiple transluminal gateway technique for EUS-guided drainage of symptomatic walled-off pancreatic necrosis. *Gastrointest Endosc* 2011. 74(1):74-80.
24. Sion, M., K. und Davis, K., A., Step-up-Approach for the management of pancreatic necrosis: a review of the literature. *Trauma Surgery & Acute Care Open* 4(1):e000308
25. Nemoto, Y., et al., Interventions for walled off necrosis using an algorithm based endoscopic step-up approach: Outcomes in a large cohort of patients. *Pancreatology* 2017. 17(5):663-668.
26. Sugimoto, M., et al., Better Outcomes if Percutaneous Drainage Is Used Early and Proactively in the Course of Necrotizing Pancreatitis. *J Vasc Interv Radiol* 2016. 27(3):418-25.
27. Castellanos, G. et al., Management of infected pancreatic necrosis using retroperitoneal necrosectomy with flexible endoscope: 10 years of experience. *Surg Endosc* 2013. 27(2):443-53.

28. Rana, S. S., et al., Endoscopic ultrasound guided transmural drainage of walled off pancreatic necrosis using a step-up approach: A single centre experience. *Pancreatology* 2017. P. 203-208
29. Penn, D. E., et al., Prospective evaluation of the use of fully covered self-expanding metal stents for EUS-guided transmural drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2012. 76(3):679-84.
30. Gou, J., et al., A multi-institutional consensus on how to perform endoscopic ultrasound-guided peri-pancreatic fluid collection drainage and endoscopic necrosectomy. *Endosc Ultrasound* 2017. 6(5):285-291.
31. He, WH., et al., The Outcomes of initial endoscopic transluminal drainage are superior to percutaneous drainage for patients with infected pancreatic necrosis: a prospective cohort Study. *Surg Endosc* 2017. 31(7):3004-3013.
32. Bansal, R. K., et al. Endoscopic pancreatic necrosectomy: why scuff when you can flush the muck – make it an easy row to hoe. *Endosc Int Open* 2017. 5(9): E847–E853.
33. Minami, K., et al., The effect of an invasive strategy for treating pancreatic necrosis on mortality: a retrospective multicenter cohort study. *J Gastrointest Surg* 2020. 24(9):2037-2045.
34. Bracht, H., et al., Sepsis Update: Definition und Epidemiologie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2019; 54(01): 10-20
35. Ye, JF., et al., Building and verifying a severity prediction model of acute pancreatitis (AP) based on BISAP, MEWS and routine test indexes. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017. 41(5):585-591.
36. Miko, A., et al., Computed Tomography Severity Index vs. Other Indices in the Prediction of Severity and Mortality in Acute Pancreatitis: A Predictive Accuracy Meta-analysis. *Front Physiol* 2019. 10: 1002.

37. Caluinau, E. I., et al., Assessing the Degree of Severity of Acute Pancreatitis by Using Multiparameter Scores. *Curr Health Sci J* 2017. 43(2): 127–131.
38. Radenkovic, D. V., et al., Interventional Treatment of Abdominal Compartment Syndrome during Severe Acute Pancreatitis: Current Status and Historical Perspective. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 2016: 5251806
39. Ralapanawa, U., et al., A case of acute necrotizing pancreatitis complicated with non ST elevation myocardial infarction. *BMC Res Notes.* 2018; 11: 167.
40. Zhang, H., et al., IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *J Clin Invest.* 2013 Mar 1; 123(3): 1019–1031.
41. Venkatesh, N. R., et al., Comparison of Different Scoring Systems in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Prospective Observational Study. *Cureus* 2020. 12(2): e6943
42. Basit, H., et al., Ranson Criteria. StatPearls Publishing LLC. 2019
43. Arif, A., et al., Accuracy of BISAP score in prediction of severe acute pancreatitis. *Pak J Med Sci* 2019. 35(4): 1008–1012.
44. Trikudanathan, G., et al., Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology* 2019. P. 1-14.
45. Mourad, MM., et al., Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endless debate. *Ann R Coll Surg Engl* 2017. 99: 107-112.
46. James, T. W. and Crockett, S. D., Management of Acute Pancreatitis in the First 72 hours. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018. 34(5): 330-335.

47. Coutinho, L. M. de A., et al., Early Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Versus Conservative Treatment in Patients With Acute Biliary Pancreatitis. *Pancreas* 2018. 47: 444-453.
48. Rasslan, R., et al., Management of infected pancreatic necrosis: state of the art. *Rev Col Bras Cir* 2017. 44(5):521-529.
49. Yasuda, I. and Takahashi, K., Endoscopic management of walled-off pancreatic necrosis. *Dig Endosc* 2020.
50. Thomson, JE., et al., Managing Infected Pancreatic Necrosis. *Chirurgia* 2018. 113: 291-299.
51. Van Brunschot, S., et al., Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2018. 391(10115):51-58.
52. Hollemans, R. A., et al., Superiority of Step-up Approach Vs Open Necrosectomy in Long-term Follow-up of Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology* 2019, P. 1-11.
53. Wundsam, H. V., et al., Evolution of Transluminal Necrosectomy for Acute Pancreatitis to Stent in Stent Therapy: Step-Up Approach Leads to Low Mortality and Morbidity Rates in 302 Consecutive Cases of Acute Pancreatitis. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques* 2019
54. Law, S. T., et al., Comparison of clinical efficacies and safeties of lumen-apposing metal stent and conventional-type metal stent – assisted EUS-guided pancreatic walled-off necrosis drainage: a real-life experience in a tertiary hospital. *Surg Endosc* 2018. 32(5):2448-2453.
55. Mallick, B., et al., An audit of percutaneous drainage for acute necrotic collections and walled off necrosis in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology* 2018. 18(7):727-733.

56. Mehta, V. et al., Role of percutaneous catheter drainage as primary treatment of necrotizing pancreatitis. *Turk J Gastroenterol* 2019. 30(2): 184–187.
57. Gupta, R., et al., Complications of Percutaneous Drainage in Step-Up Approach for Management of Pancreatic Necrosis: Experience of 10 Years. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2020. 24: 598-609.
58. Gambitta, P., et al., Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections: The impact of evolving experience and new technologies in diagnosis and treatment over the last two decades. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international* 2019. 19(1):68-73
59. Bang, J. Y., et al., An Endoscopic Transluminal Approach, Compared With Minimally Invasive Surgery, Reduces Complications and Costs for Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology* 2019. 156: 1027-1040.
60. Jha, A. K., et al., Endotherapy for pancreatic necrosis: An update. *JGH Open* 2019. 3(1): 80–88.
61. Boumitri, C., et al., Necrotizing Pancreatitis: Current Management and Therapies. *Clin Endosc* 2017. 50: 357-365
62. Han, D., et al., Lumen Apposing Metal Stents (LAMSs) for Drainage of Pancreatic and Gallbladder Collections A Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2018. 52(9):835-844.
63. Huggett, M. T., et al., Endoscopic drainage of walled-off pancreatic necrosis using a novel self-expanding metal stent. *Endoscopy* 2015. 47: 929-932.
64. Amateau, S. K. and Freeman, M. L., Avoidance, Recognition, and Management of Complications Associated with Lumen-Apposing Metal Stents. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2018. 28(2):219-231.

65. Zhu, H. Y., et al., Lumen-Apposing metal stents (LAMS) versus plastic stents for EUS-guided drainage of walled-off necrosis (WON) (LVPWON): study protocol for a multicentre randomized controlled trial. *Trials* 2018. 19: 549
66. Bazerbachi, F., et al., Metal Stents Versus Plastic Stents for the Management of Pancreatic Walled-off Necrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastrointest Endosc* 2018. 87(1):30-42.
67. Lang, G. D., et al., EUS-guided drainage of peripancreatic fluid collections with lumen-apposing metal stents and plastic double-pigtail stents: comparison of efficacy and adverse event rates. *Gastrointest Endosc* 2018. 87(1):150-157.
68. Law, R. and Baron, T. H., Endoscopic Ultrasonography-guided Drainage of Pancreatic Collections, Including the Role of Necrosectomy. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2017. 27(4):715-726.
69. Ang, T. L., et al., Direct endoscopic necrosectomy: a minimally invasive endoscopic technique for the treatment of infected walled-off pancreatic necrosis and infected pseudocysts with solid debris. *Singapore Med J* 2013. 54(4): 206-211.
70. Gornals, J. B., et al., Endoscopic necrosectomy of walled-off pancreatic necrosis using a lumen-apposing metal stent and irrigation technique. *Surg Endosc* 2016. 30(6):2592-602.
71. Goenka, M. K., et al., Pancreatic Necrosectomy through Sinus Tract Endoscopy. *Clin Endosc* 2018. 51: 279-284.
72. Seifert, H., et al., Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis. *The Lancet* 2000. 356(9230): 653-5
73. Jürgensen, C., et al., Flexible percutaneous endoscopic retroperitoneal necrosectomy (PEN) as rescue therapy for pancreatic necrosis beyond the reach of EUS: A case series. *Dig Endosc* 2017. 29(3):377-382.

74. Woo, S., et al., Comparison of endoscopic and percutaneous drainage of symptomatic necrotic collections in acute necrotizing pancreatitis. *Asian J Endosc Surg* 2019. 12(1):88-94.
75. Khan, M. A., et al., Time for a Changing of Guard – From Minimally Invasive Surgery to Endoscopic Drainage for Management of Pancreatic Walled-off Necrosis. *J Clin Gastroenterol* 2019. 53: 81-88.
76. Haney, C. M., et al., Endoscopic versus surgical treatment for infected necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgical Endoscopy* 2020. 34: 2429-2444.
77. Tamura, T., et al., Radical treatment for walled-off necrosis: Transmural nasocyst continuous irrigation. *Digestive Endoscopy* 2019. 31: 307-315.
78. Wroblewski, DM., et al., Necrotizing pancreatitis: pathophysiology, diagnosis, and acute care management. *AACN Clin Issues*, 1999. 10(4):464-77.
79. Ladd, A. M., et al., Endoscopic pancreatic necrosectomy in the United States – Mexico border: A cross sectional study. *World J Gastrointest Endosc* 2020. 12(5): 149-158.
80. Seifert, H., et al., Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study). *Gut* 2009. 58(9):1260-6.
81. Yasuda, I. et al., Japanese multicenter experience of endoscopic necrosectomy for infected walled-off pancreatic necrosis: The JENIPaN study. *Endoscopy* 2013. 45(8): 627-34.
82. Mathew, A., et al., Endoscopic necrosectomy as primary treatment for infected peripancreatic fluid collections. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008. 68(4): 776-782

83. Jagielski, M., et al., Endoscopic necrosectomy under fluoroscopic guidance during transmural drainage of walled-off pancreatic necrosis (WOPN). *Pol Przegl Chir* 2019. 92(1): 12-17.
84. Charnley, R. M., et al., Endoscopic necrosectomy as primary therapy in the management of infected pancreatic necrosis. *Endoscopy* 2006. 38(9): 925-8
85. 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(1): 92-100.
86. Escourrou, J., et al., Peroral transgastric/transduodenal necrosectomy: success in the treatment of infected pancreatic necrosis. *Annals of Surgery*, 2008. 248(6): 1074-1080.
87. Voermans, R. P., et al., Endoscopic transmural debridement of symptomatic organized pancreatic necrosis (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007. 66(5): 909-916.
88. Papachristou, G. I., et al., Peroral endoscopic drainage/debridement of walled-off pancreatic necrosis. *Ann Surg* 2007. 245(6): 943-951.
89. Weigand, K., et al., Endoscopic Necrosectomy of Walled-Off Necrosis following Severe Pancreatitis Using a Hot Axios™ Stent – A Case Series. *Dig Dis* 2019. 14: 1-4.
90. Schrover, I. M., et al., EUS-guided endoscopic transgastric necrosectomy in patients with infected necrosis in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2008., 8(3): 271-276.
91. Kumar, N., et al., Direct endoscopic necrosectomy versus step-up approach for walled-off pancreatic necrosis: comparison of clinical outcome and health care utilization. *Pancreas* 2014. 43(8): 1334-1339.

92. Navaneethan, U., et al., Endoscopic necrosectomy in the management of walled off pancreatic necrosis. *Gastroenterol.* 2008. 103(suppl 1):S514YS515.
93. Van Grinsven, J., et al., Timing of catheter drainage in infected necrotizing pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016. 13(5): 306-312.
94. Lakhtakia, S. et al., Endoscopic drainage of pancreatic fluid collections by use of a novel biflanged stent with electrocautery-enhanced delivery system. *VideoGIE* 2018. 3(9): 284-288.
95. Costa, J. I., et al., Severity and prognosis in intensive care: prospective application of the APACHE II. *Sao Paulo Med J* 1999. (117): 205-214
96. Bosmann, M. and Ward, PA., The inflammatory response in Sepsis. *Trends Immunol.* 2013. 34 (3): 129-136.
97. Singer, M., et al., The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016. 315 (8): 801-810.
98. Trikudanathan, G., et al., Early (<4 Weeks) Versus Standard (≥4 Weeks) Endoscopically Centered Step-Up Interventions for Necrotizing Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2018. 113 (10): 1550-1558.
99. Canlas, K. R. and Branch, M. S., Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2007. 13(47): 6314-6320.
100. Van Brunschot, S., et al., Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 Patients. *Gut* 2018. 67(4): 697-706
101. Zeissig, S., et al., Severe bleeding is a rare event in patients receiving lumen-apposing metal stents for the drainage of pancreatic fluid collections. *Gut* 2019. 68(5): 945-946.

102. Van Baa, M. C., et al., Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2011. 98(1): 18-27.