

Med Klin Intensivmed Notfmed
 DOI 10.1007/s00063-016-0219-z
 Eingegangen: 13. Juli 2016
 Überarbeitet: 22. August 2016
 Angenommen: 24. August 2016
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Redaktion

R. Riessen, Tübingen



G. Eden^{1,2} · F. Gradaus³ · K. Brown¹ · I. Gauert³ · C. Sass⁴ · J. T. Kielstein^{1,2}

¹Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Klinik V, Städtisches Klinikum Braunschweig gGmbH, Braunschweig, Deutschland

²Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

³Klinik für Herz-, Lungen- und Gefäßerkrankungen, Medizinische Klinik II, Städtisches Klinikum Braunschweig gGmbH, Braunschweig, Deutschland

⁴Nephrologische Praxis und Dialyse, via medis, Braunschweig, Deutschland

Plasmapherese zur Behandlung einer hypertriglyzeridämiebedingten Pankreatitis

Ein Fallbericht

Die hypertriglyzeridämieinduzierte Pankreatitis ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die für etwa 10 % aller akuten Pankreatitiden verantwortlich ist [1]. Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung dieses Krankheitsbildes ist essenziell, um eine nekrotisierende Pankreatitis zu verhindern. Triglyzeridspiegel >1000 mg/dl werden allgemein als kausal ausreichend für eine Pankreatitis angesehen [2]. Dies ist zum einen bedingt durch die Größe und Konzentration der Triglyzeride, die die Perfusion des Pankreas kompromittieren. Durch diese Malperfusion kommt es zur Schädigung der Acini und nachfolgend zur Freisetzung von pankreatischen Enzymen. Die Freisetzung von Lipase führt zu einer verstärkten Verdauung von Chylomikronen, woraus eine vermehrte Entstehung proinflammatorischer Fettsäuren resultiert, die letztendlich zu einer lokalen Nekrose führen können [3].

Falldarstellung

Anamnese

Eine 36 Jahre alte kaukasische Frau wurde nach einem eintägigen Aufenthalt im Krankenhaus der Grundversorgung, in dem sie sich wegen akut aufgetretener ab-

domineller Schmerzen und Übelkeit vorgestellt hatte, auf die Intensivstation unseres Krankenhauses übernommen. An Vorerkrankungen war eine schizoaffektive Psychose bekannt, die medikamentös mit Clomipramin und Quetiaprin behandelt wurde und wegen der bereits mehrfach stationäre Aufenthalte in der Psychiatrie erfolgt waren.

Befund

Bei Übernahme sahen wir eine situativ und zum Ort nicht orientierte Patientin mit Adipositas permagna (BMI 45 kg/m²), einem Blutdruck von 105/60 mm Hg und einer peripheren Sauerstoffsättigung von 90 % (unter 6 l O₂ über Nasensonde). Die Patientin war tachykard (Herzfrequenz 105/min) und febril (38,8 C°). Das Abdomen war gebläht und ohne Darmgeräusche. Es war ubiquitär druckdolent mit deutlicher Abwehrspannung, p.m. im Epigastrium.

Labor

Zum Zeitpunkt der Aufnahme hatte die Patientin eine Lipase von 653 U/l (Normwert: bis 60 U/l), ein CRP von 303 mg/dl (Normwert: < 5 mg/dl), eine Leukozytose von 22,7 Tsd./μl (Norm-

wert: 4–10 Tsd./μl) sowie eine Hypokalziämie mit einem ionisierten Kalzium von 0,82 mmol/l (Normwert: 1,15–1,29 mmol/l). Es bestand eine (Pseudo-)Hyponatriämie von 126 mmol/l (Normwert: 135–145 mmol/l). Des Weiteren war eine Hypertriglyzeridämie von 2757 mg/dl (Normwert: 0–200 mg/dl)

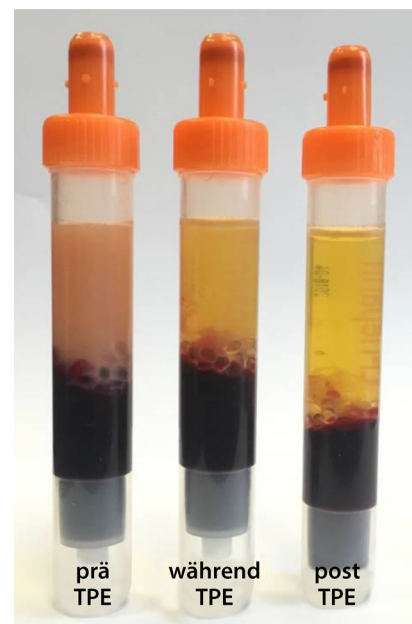


Abb. 1 ▲ Plasma von einer Patientin mit Hypertriglyzeridämie vor, während und nach (von links nach rechts) einer Plasmapheresetherapie (TPE)

Tab. 1 Laborparameter vor und nach der Plasmapheresetherapie

Parameter	Normbereich	Vor Plasmapherese	Nach Plasmapherese
Natrium (mmol/l)	135–145	126	145
Kalium (mmol/l)	3,7–5,5	3,4	3,8
Ion. Kalzium (mmol/l)	1,15–1,29	0,65	0,76
Kreatinin (mg/dl)	0,55–1,02	0,74	1,17
Lipase (U/l)	8–78	653	164
CRP (mg/dl)	<5	303	179
Triglyzeride (mg/dl)	<150	2757	387
Cholesterin (mg/dl)	<200	716	177
Glukose (mg/dl)	70–105	98	185

auffällig. Die Glukose war mit 98 mg/dl nicht erhöht. Die Leberwerte, Gerinnungs- sowie Cholestaseparameter zeigten sich normwertig. In der Blutgasanalyse fand sich eine respiratorisch nicht kompensierte Laktacidose mit einem pH-Wert von 7,3; einem Laktat von 6,5 mmol/l (Normwert: 3,4–4,5 mmol/l) und einem Bikarbonat von 18 mmol/l.

Diagnose

Hypertriglyzeridämieinduzierte Pankreatitis.

Therapie und Verlauf

Bei zunehmender respiratorischer Insuffizienz wurde die Patientin kurze Zeit nach der Übernahme intubiert und maschinell beatmet. Zu diesem Zeitpunkt war bei Anurie >6 h das Kriterium für eine akute Nierenschädigung Stadium I nach KDIGO erfüllt. Zur hämodynamischen Stabilisierung erfolgte eine großzügige Flüssigkeitssubstitution mit Kristalloiden, die zu einer Positivbilanz von 4 l in den ersten 24 h führte. Die Gabe von Katecholaminen war darunter nicht erforderlich.

Die bereits im auswärtigen Krankenhaus begonnen Antibiotikatherapie mit Cefuroxim und Metronidazol wurde auf Imipenem/Cilastatin umgestellt. Zur Beurteilung der Pankreatitis wurde eine abdominelle Computertomographie durchgeführt, in der sich eine akute exsudative Pankreatitis ohne Nachweis von Nekrosen oder intrapankreatischen zystischen Raumforderungen zeigte. Aufgrund der die Pankreatitis unterhaltenden Hypertriglyzeridämie wurde

bereits am Aufnahmetag ein doppel-lumiger Akutkatheter gelegt und eine Plasmapherese mit „fresh frozen plasma“ als Substitutionslösung durchgeführt. Wir gingen bewusst die Möglichkeit einer sich verschlimmernden Hypokalziämie durch die Gabe von Frischplasma ein; zum einen wegen der gut belegten Verschlechterung der Gerinnungssituation unter der Verwendung von Albumin (selbst bei geringen Plasmaaustauschmengen von 0,4 bis 1,0-Fachen des errechneten Plasmavolumens [4]). Darüber hinaus gibt es Daten, dass Frischplasma auch antiinflammatorisch wirkt [5]. Die Antikoagulation erfolgte mittels Heparin. Das Austauschvolumen entsprach mit 6 l dem 1,5-Fachen des errechneten Plasmavolumens der Patientin. Das Serum der Patientin zeigte sich vor Durchführung der Plasmapherese milchig trüb und wurde unter laufender Therapie klarer (Abb. 1). Durch die Plasmapherese kam es zu einer Senkung der Triglyzeride von 2757 auf 387 mg/dl. Nach der Plasmapherese zeigte sich auch das CRP von 303 auf 179 mg/dl reduziert (Tab. 1) und die (Pseudo)hyponatriämie war nicht mehr nachweisbar, die dadurch entsteht, dass die Triglyzeridämie in einer Serumprobe das Wasser und Natrium verdrängen. Die Triglyzeride stiegen im Verlauf der nächsten Tage wieder etwas an, hielten sich aber unter 500 mg/dl, sodass keine zweite Plasmapherese mehr notwendig war.

An die erste Plasmapherese schloss sich bei Anurie und Laktacidose eine chronisch-venösen Hämofiltration mit Zitratantikoagulation an, die bei wiedereinsetzender Diurese und sich

normalisierendem Laktat bereits am Folgetag wieder beendet werden konnte. Die wiedereinsetzende Diurese wurde mit einer intravenösen Verabreichung eines Schleifendiuretikums erfolgreich stimuliert, sodass eine Negativbilanzierung erreicht werden konnte. Aufgrund der Adipositas per magna und initial ausgeprägten beidseitigen Atelektasen sowie einer zunehmenden Agitiertheit unter Reduktion der Analgosedation erfolgte am 12. Tag der Intensivtherapie eine Tracheotomie. Erst nach Umstellung der neuroleptischen Medikation auf Benperidon gelang das Weaning und die Patientin konnte am 21. Tag extubiert und 23 Tage später auf die Normalstation verlegt werden.

Nach behandelter Pankreatitis schloss sich eine Abklärung der Hypertriglyzeridämie an, bei der sich eine primäre Ursache (familiäre Hypertriglyzeridämie, familiäre Dyslipoproteinämie oder eine familiär kombinierte Hyperlipidämie) ausschließen ließ. Neben der Adipositas (die durchaus als Ursache der Hypertriglyzeridämie ausreichen würde) kam auch die Einnahme von Clomipramin in Betracht, das abgesetzt wurde. Hinweise auf andere sekundäre Ursachen der Hypertriglyzeridämie (diabetische Stoffwechsellaage, Hypothyreose, Schwangerschaft, nephrotisches Syndrom) fanden sich nicht. Therapeutisch erhielt die Patientin ein Fibrat und die Maßgabe zur Gewichtsreduktion, diätischer Beschränkung der Fettzufuhr und Alkoholkarenz.

Diskussion

Die hypertriglyzeridämiebedingte Pankreatitis ist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Hohe Triglyzeridwerte über >1000 mg/dl sollten daher zügig gesenkt werden. Nach den aktuellen amerikanischen Aphereseleitlinien ist die Behandlung der hypertriglyzeridämiebedingten Pankreatitis mit einer Klasse-III-Empfehlung versehen, d. h. es gibt keine prospektiven randomisierten Studien, in denen die Sinnhaftigkeit dieser Intervention nachgewiesen wurde [6]. Die Durchführung einer Plasmapherese beruht vor allen Dingen auf 2 wesentlichen pathophysiologischen Erwägungen. Zum einen kann mit einer

Plasmapheresebehandlung der Triglyzeridspiegel zwischen 65 und 80 % reduziert und somit der Auslöser der Pankreatitis beseitigt werden [5, 6]. Die besonders effektive Senkung der Triglyzeride um 86 % in unserem Fall ist auf das hohe ausgetauschte Plasmavolumen zurückzuführen, ein Vorgehen, das bei der insuffizienten Vergütung der Plasmapherese nicht kostendeckend ist [7]. Zum anderen kommt es zu einer Entfernung proinflammatorischer Zytokine, wie z. B. von Resistin [7] oder sICAM-1 [7], das ein exzellenter Marker für die Schwere einer Pankreatitis ist [7], weshalb die Plasmapherese auch immer wieder in der Sepsistherapie Verwendung findet [7].

Antibiotika, die trotz zurückhaltender Leitlinien weltweit noch in bis zu 80 % aller Pankreatitispatienten eingesetzt werden [8], können durch die Plasmapherese teils erheblich entfernt werden. Daraus resultiert, dass Antibiotika im Regelfall nach der Plasmapherese gegeben werden sollten, die ja im Durchschnitt maximal 2 h dauert. Die Erstgabe der Antibiotika ist von dieser Regelung natürlich ausgenommen!

Fazit für die Praxis

- Die Hypertriglyzeridämie ist die dritthäufigste Ursache der akuten Pankreatitis nach Alkohol und Gallensteinen.
- Plasmapherese führt zu einer schnellen Senkung von Triglyzeriden.
- Ein Abfall des Triglyzeridspiegel ist mit einer Besserung der Inflammation verbunden.
- Bei hypertriglyzeridämiebedingter Pankreatitis mit Triglyzeridspiegeln >1000 mg/dl sollte eine Plasmapheresebehandlung erwogen werden.

Med Klin Intensivmed Notfmed DOI 10.1007/s00063-016-0219-z
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

G. Eden · F. Gradaus · K. Brown · I. Gauert · C. Sass · J. T. Kielstein

Plasmapherese zur Behandlung einer hypertriglyzeridämiebedingten Pankreatitis. Ein Fallbericht

Zusammenfassung

Die hypertriglyzeridämiebedingte Pankreatitis ist eine seltene, jedoch schwere Form der Pankreatitis, die bis zu 10 % aller Pankreatitiden ausmacht. Trotz der geklärten kausalen Rolle der Triglyzeride bei dieser Erkrankung gibt es keine etablierte Therapie. Wir berichten von einer 36-jährigen kaukasischen Patientin mit Adipositas permagna (BMI 45 kg/m²), die mit Triglyzeridwerten von 2757 mg/dl und abdominalen Beschwerden zu uns verlegt wurde. Bei Verschlechterung der klinischen Situation, die eine invasive mechanische Beatmung erforderlich machte, führten wir eine Plasmapheresetherapie durch. Durch den Austausch von 6 l Plasma (entspricht dem 1,5-Fachen des errechneten

Plasmavolumens) wurden die Triglyzeride um 86 % auf 387 mg/dl gesenkt. Eine weitere Plasmapherese war nicht notwendig. Nach einem protrahierten Weaning der Patientin, die eine schizoaffektive Störung hatte, konnte nach 23 Tagen Intensivaufenthalt die Verlegung auf die Normalstation erfolgen. Die Plasmapherese ist ein effektives Verfahren, um eine rasche kausale Therapie einer hypertriglyzeridämiebedingten Pankreatitis durchzuführen.

Schlüsselwörter

Intensivmedizin · Extrakorporale Therapie · Plasmaaustausch · Antikoagulation

Therapeutic plasma exchange for the treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. A case report

Abstract

A rare but serious form of pancreatitis is caused by severe hypertriglyceridemia. It accounts for up to 10 % of all acute pancreatitis episodes. Despite a pathophysiology that differs distinctly from other forms of pancreatitis, there are no accepted guidelines for the treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. We report a morbidly obese (BMI 45 kg/m²) 36-year-old Caucasian woman with a history of schizophrenic psychosis who was transferred to our tertiary care hospital for further diagnosis and treatment of increasing abdominal pain and hypertriglyceridemia of 2757 mg/dl. Due to rapid clinical deterioration, requiring invasive mechanical ventilation we performed

therapeutic plasma exchange (TPE). About 1.5 times of the patient's calculated plasma volume was exchanged using fresh frozen plasma as substitution fluid. After a single TPE the triglyceride levels decreased by 86 % to 387 mg/dl. Concomitantly C-reactive protein decreased from 303 to 179 mg/dl. Despite the paucity of data, TPE may be a beneficial means to lower triglycerides in patients with hypertriglyceridemia-induced pancreatitis, due to the rapid removal of the causative agent leading to pancreatic injury.

Keywords

Intensive care medicine · Extracorporeal treatment · Apheresis · Anticoagulation

Korrespondenzadresse



G. Eden

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Klinik V, Städtisches Klinikum Braunschweig gGmbH Salzdhumer Straße 90, 38126 Braunschweig, Deutschland
g.eden@klinikum-braunschweig.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Eden, F. Gradaus, K. Brown, I. Gauert, C. Sass und J. T. Kielstein geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Alle Patienten, die über Biomaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben.

Literatur

1. Cappell MS (2008) Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am* 92(4):889–923. doi:[10.1016/j.mcna.2008.04.013](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2008.04.013)
2. Yadav D, Pitchumoni CS (2003) Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 36:54–62
3. Havel RJ (1969) Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med* 15:117–154
4. Tholking G, Mesters R, Dittrich R, Pavenstadt H, Kumpers P, Reuter S (2015) Assessment of hemostasis after Plasma Exchange Using Rotational Thrombelastometry (ROTEM). *PLOS ONE* 10:e0130402
5. Nguyen TC, Han YY, Kiss JE, Hall MW, Hassett AC, Jaffe R, Orr RA, Janosky J, Carcillo JA (2008) Intensive plasma exchange increases a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-13 activity and reverses organ dysfunction in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure. *Crit Care Med* 36:2878–2887
6. Winters JL (2014) American Society for Apheresis guidelines on the use of apheresis in clinical practice: practical, concise, evidence-based recommendations for the apheresis practitioner. *J Clin Apher* 29:191–193
7. Schmidt JJ, Kielstein JT (2015) Three shades of fluids: Bergstrom 2.0/Furosemide stress test/ replacement fluid for therapeutic plasma exchange. *Dtsch Med Wochenschr* 140:897–899
8. Baltatzis M, Jegatheeswaran S, O'Reilly DA, Siriwardena AK (2016) Antibiotic use in acute pancreatitis: global overview of compliance with international guidelines. *Pancreatology* 16:189–193