

Perioperatives Management bei Pankreasresektionen

Stefan Utzolino · Carolin Kayser · Tobias Keck · Ulrich T. Hopt

Chirurgische Intensivstation, Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland

Schlüsselwörter

Perioperative Behandlung · Postoperative Periode · Chirurgische Intensivtherapie · Pankreasresektion · Postoperative Komplikationen · Postoperative Blutung · Pankreasfistel

Zusammenfassung

Pankreaschirurgie ist anspruchsvoll und komplikationsträchtig. Klare Standards für den Routineablauf beinhalten Ernährung, Infusionsregime, Mobilisierung, Schmerztherapie sowie endokrine und exokrine Substitution. Den meisten Patienten kann erfolgreich ein Fast-Track-Konzept angeboten werden. Typische Probleme sind postoperative Pankreasfisteln, verzögerte Magenentleerung und Blutungen. Ein konsequentes Management von Komplikationen ermöglicht heute eine Letalität von <3%.

Keywords

Perioperative care · Postoperative period · Surgical intensive care · Pancreatectomy · Postoperative complications · Postoperative hemorrhage · Pancreatic fistula

Summary

Perioperative Care in Pancreatic Resections
Pancreatic surgery is demanding and prone to complications. Defined standard operating procedures include nutrition, infusion therapy, mobilization, pain management as well as endocrine and exocrine substitution. For most patients, a fast-track algorithm is feasible. Typical problems are postoperative fistula development, delayed gastric emptying, and postoperative hemorrhage. Today, a consistent management of complications facilitates mortality rates of <3%.

Einleitung

Operationen am Pankreas sind heikel. Sie erfordern hohe Expertise vor allem des Operateurs, aber auch des gesamten Teams, das den Patienten perioperativ betreut. Das Organ Pankreas ist weich und schlecht nahtfähig; der Pankreasgang selbst ist filigran und im Fall einer Duct-zu-Mukosa-Anastomose nur mit filigranem, monofilem Fadenmaterial zu nähen. Das Verdauungsekret der Drüse ist aggressiv und für die Umgebung bei einer Fistel unmittelbar bedrohlich, und die anatomische Lage an den vitalen Gefäßen des Oberbauchs sowie an Duodenum und Milz macht das Operieren hier ausgesprochen anspruchsvoll. Auch an spezialisierten Zentren liegt die Komplikationsrate bei >40% und die Rate chirurgischer Komplikationen bei ca. 20% [1].

Nicht umsonst wurde die Erkenntnis, dass eine höhere Zahl an Operationen pro Zentrum die Komplikationsrate und die Letalität selbst senken kann, wesentlich für die Pankreaschirurgie bestätigt [2–4]. Seit 2004 gelten in Deutschland für fünf operative Eingriffsarten Mindestmengen gemäß § 137 SGB V. In der Mindestmengenvereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses von 2006 werden mindestens 10 resezierende Eingriffe am Pankreas pro Klinik und Jahr gefordert. In einer Übersichtsarbeit aus unserem Haus konnten wir bestätigen, dass eine zunehmende Zentrumserfahrung und die Operation in einem «High Volume Hospital» die Komplikationsrate und vor allem die Letalität nach Pankreaskopfresektion auch längsschnittlich über die Zeit selbst bei hoher vorbestehender Erfahrung noch senken [5]. Hinzu kommt, dass sich Pankreaschirurgie in Zeiten des DRG-Systems für nicht spezialisierte Zentren kaum rechnet, weil einzelne kom-

Tab. 1. Konsensus-Definition postoperativer Pankreasfisteln (modifiziert nach [8])

	Grad		
	A	B	C
Klinischer Zustand	gut	meist gut	deutlich beeinträchtigt
Spezifische Therapie	nein	selten	ja
Sonographie/CT	negativ	meist negativ	positiv
Reoperation	nein	nein	ja
Infektzeichen	nein	ja	ja
Sepsis/Schock	nein	nein	ja

Tab. 2. Konsensus-Definition verzögerter Magenentleerung nach Pankreas-OP (modifiziert nach [9])

Grad	Magensonde	Orale Nahrungsaufnahme noch nicht möglich an Tag
A	4-7 Tage oder Reinsertion nach Tag 3	7
B	8-14 Tage oder Reinsertion nach Tag 7	14
C	>14 Tage oder Reinsertion nach Tag 14	21

Tab. 3. Konsensus-Definition Blutung nach Pankreasresektion (modifiziert nach [10])

Grad	Zeitpunkt und Schwere	Klinischer Zustand	Diagnostik	Therapie
A	früh + mild	gut	Beobachtung, Sonographie, eventuell CT	keine
B	früh + schwer spät + mild	meist gut	Beobachtung, Sonographie, CT, Angiographie, gegebenenfalls Endoskopie	Intensivstation, Transfusion, Embolisation, endoskopische Blutstillung, gegebenenfalls Re-OP
C	spät + schwer	lebensbedrohlich	Angiographie, CT, gegebenenfalls Endoskopie	Intensivstation, Transfusion, Embolisation, (endoskopische Blutstillung,) gegebenenfalls Re-OP

plizierte Verläufe große finanzielle Verluste verursachen können [6].

Ghaferi et al. [7] zeigten in einer Analyse von über 80000 großen abdominalchirurgischen Eingriffen, dass sich die Komplikationsrate von Klinik zu Klinik nicht wesentlich unterschied, wohl aber die Letalität: Sie folgerten daraus, dass die Beherrschung etwaiger Komplikationen ausschlaggebend ist, nicht ihr Auftreten per se. In der Pankreaschirurgie gibt es besonders vielfältige Arten von Komplikationen. Management und Erfahrung können die Letalität des Eingriffs im Falle einer Komplikation ganz erheblich reduzieren. Heterogene Definitionen von Komplikationen haben eine standardisierte Vergleichbarkeit von Studien lange Zeit erschwert sowie ebenso die Fehleranalyse und damit auch evidenzbasierte Handlungsempfehlungen in deren Vergleichbarkeit reduziert. Mittlerweile wurden in mehreren Schritten von der International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) Konsensus-Definitionen für die schwerwiegenden Komplikationen nach pankreaschirurgischen Eingriffen entwickelt. Diese liegen nun vor für die typischen Komplikationen Pankreasfistel (Tab. 1) [8], verzögerte Magenentleerung (Tab. 2) [9] und Blutung (Tab. 3) [10].

Präoperative Voraussetzungen/Diagnostik

Maligne Erkrankungen

Ein komplettes präoperatives Staging vor ausgedehnten Pankreaseingriffen schließt mindestens ein (siehe auch S3-Leitlinie «Exokrines Pankreaskarzinom» 2007 [11]):

- Dünnschicht-CT-Abdomen mit Angio-CT zur Beurteilung der großen Oberbauchgefäße und der lokalen Ausbreitung, zum Ausschluss eventueller Metastasen und zur Bestimmung der lokalen Resektabilität.
- Als Primär-Bildgebung ist auch ein MRT des Oberbauchs mit MRCP (Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie) möglich.
- Endosonographie, ERCP und MRCP sowie Skelettszintigraphie, FDG (Fluorodesoxyglukose)-PET und Mikrometastasendiagnostik werden aktuell nicht zum Staging herangezogen.
- Entstauung des hepatobiliären Systems bei symptomatischer Cholestase (ERCP, Stent- oder Endoprotheseneinlage, wenn nötig perkutan-transhepatische Drainage (PTD)).
- Röntgen-Thorax, bei Auffälligkeiten mit CT-Thorax.
- EKG, Lungenfunktion und spezifizierte kardiologische Abklärung bei Auffälligkeiten oder Vorerkrankungen.

- Ausgedehnte laborchemische Diagnostik mit CA 19-9.
- Stabilisierung des Allgemeinzustandes, wenn möglich Erreichen einer anabolen Stoffwechsellaage, gegebenenfalls präoperative Ernährungstherapie.

Benigne Erkrankungen

- Dünnschicht-CT-Abdomen zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität sowie der Ausbreitung im Pankreas, Cholestase und intrapankreatische Stase, Duodenalstenose, Ausbildung von Pseudozysten usw.
- Ausgedehnte Umfelddiagnostik mit ausführlicher Anamnese, vor allem bezüglich Alkohol und Substanzmissbrauch.
- Kardiologische und pulmonologische Abklärung bei Auffälligkeiten und Vorerkrankungen.
- Ausgedehnte laborchemische Diagnostik mit CA 19-9.
- Stabilisierung des Allgemeinzustandes, wenn möglich Erreichen einer anabolen Stoffwechsellaage, gegebenenfalls präoperative Ernährungstherapie.

Infusionsregime

Nachdem Brandstrup in einer bahnbrechenden Arbeit [12] gezeigt hatte, dass ein infusionsrestriktives perioperatives Regime in der Kolorektalchirurgie mit weniger Komplikationen verbunden ist, wurde in der gesamten (Viszeral-)Chirurgie großes Gewicht auf diesen Aspekt gelegt [13, 14]. Die Daten sind jedoch durchaus widersprüchlich [15]. Speziell für die Pankreaschirurgie fehlen bisher prospektive Studien. Auf dem International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine in Brüssel 2009 wurden Daten aus einer Interimsanalyse der einzigen laufenden Studie zum Fluid-Regime bei Pankreasresektionen vorgestellt [16]: Vermutlich ist nach diesen Daten auch in der Pankreaschirurgie eine Infusionsrestriktion von Vorteil.

Flüssigkeitsrestriktives perioperatives Management reduziert die perioperative Gewichtszunahme bzw. Wassereinklagerung durch reduzierte Natriumzufuhr [17]. Wir plädieren deshalb für eine vorsichtige Flüssigkeitssubstitution von 1 ml/kg/h am OP-Tag mit einer Zweidrittel-Elektrolytlösung (Natriumgehalt 100 mmol/l). Zusätzliche Bolusgaben von Infusionslösung erfolgen nach klinischer Maßgabe (Durstgefühl, Laktat, zentralvenöse Sauerstoffsättigung $S_{v}O_2$) mit gepufferter Ringerlösung. Dabei ist Oligurie beim ansonsten stabilen Patienten kein Trigger für zusätzliche Infusion (sie zeigt in diesem Zusammenhang nur eine gesunde Nierenfunktion an). Niedriger Blutdruck ist häufig durch die PDK(Periduralkatheter)-bedingte Vasodilatation verursacht und sollte in diesem Fall mit einem Vasokonstriktor, in der Regel Noradrenalin, behandelt werden, und nicht mit zusätzlichem Volumen. Der zentrale Venendruck (ZVD) korreliert notorisch schlecht mit dem Volumenstatus [18–20] und wird in unserem Managementalgorithmus deshalb nicht zur Steuerung der Volumentherapie verwendet.

Ernährung

Die Notwendigkeit einer postoperativen künstlichen Ernährung ist für Patienten mit normalem Ernährungsstatus nicht belegt [21, 22]. Andererseits konnte im Zuge der Fast-Track-Chirurgie für viele Patientengruppen [23] und aktuell auch für die Pankreaschirurgie [24] gezeigt werden, dass die rasche Aufnahme normaler Ernährung mit weniger Komplikationen und verkürztem Krankenhausaufenthalt einhergeht. Bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom, den häufigsten Indikationen für Operationen am Pankreas, ist bereits präoperativ eine akute oder chronische Mangelernährung häufig anzutreffen. Hier besteht klar die Indikation für eine früh postoperative Ernährung. Bei ausgeprägter Unterernährung sollte eine präoperative Ernährung erwogen werden. Dies kann im Ausnahmefall (z.B. bei Duodenalstenose) auch einmal parenteral notwendig sein; ansonsten wird in aller Regel die enterale Route gegebenenfalls auch über eine jejunale endoskopisch platzierte Ernährungssonde bevorzugt [21, 22]. Relevant bei Pankreaspatienten sind folgende Indikationen für eine präoperative Ernährungstherapie [21]:

- Gewichtsverlust von 10–15% in 6 Monaten,
- BMI < 18,5 kg/m²,
- Subjective Global Assessment [25] Grad C,
- Serum-Albumin < 30 g/l (bei Ausschluss von Leber- oder Niereninsuffizienz).

Über Form, Art und Zusammensetzung enteraler Ernährung bei Pankreaspatienten gibt es keine gesicherten Daten. Allgemein konnte mehrfach gezeigt werden, dass bei elektiv chirurgischen Patienten die Morbidität mit sog. «Immunonutrition» gesenkt werden kann, vor allem, wenn sie (mindestens eine Woche) präoperativ begonnen wird [26, 27]. «Immunonutrition» ist mit Arginin, ω -3-Fettsäuren und RNA-Nukleotiden angereicherte Ernährung. Für kritisch kranke Patienten fand eine aktuelle Metaanalyse [28] einen signifikanten Überlebensvorteil bei früher (<24 h nach Aufnahme) enteraler Ernährung. Frühe enterale Ernährung empfehlen auch die aktuellen Leitlinien der ESPEN [29].

Vor dem Hintergrund der Studienlage und aufgrund physiologischer Überlegungen – Verhinderung von Mukosaatrophie, Verringerung der Darmparalyse – wird in unserer Klinik eine postoperative enterale Ernährung bei jedem Patienten mit Pankreasresektion angestrebt. Da bei diesen Patienten in den ersten Tagen in aller Regel eine Gastroparese oft in Verbindung mit einem Pylorospasmus nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion vorliegt [30], ist die enterale Ernährung meist nur über eine postpylorische Sonde möglich. Unser Ernährungskonzept nach Pankreaskopfresektion beinhaltet daher die intraoperative transnasale Platzierung einer Zweilumensonde mit gastralem Ablaufschenkel und jejunalem Ernährungsschenkel. Über den im Magen platzierten Ablaufschenkel kann nicht propulsiv weitertransportierter Mageninhalt ablaufen, während über den jejunalen Ernährungsschenkel gleichzeitig die enterale Ernährung erfolgen kann. Erfahrungs-

gemäß ist die Dünndarmperistaltik in den ersten Tagen postoperativ seltener ein Problem als die Magenentleerung. Parallel erfolgt bei liegender Zweilumenonde der orale Flüssigkeits- und Kostaufbau. Jeder wache Patient mit Magenablaufsonde darf frei trinken, was ein großer subjektiver Gewinn ist.

Bei Patienten mit klassischer Kausch-Whipple-Operation scheint nach unserer Erfahrung die Magenentleerung postoperativ weniger ein Problem zu sein als bei Patienten mit pyloruserhaltender OP, obwohl evidenzbasierte Daten dies nicht widerspiegeln [31]. Nach Pankreaskopfresektion scheint die Magenentleerung bei Patienten mit Rekonstruktion über eine Pankreatogastrostomie stärker beeinträchtigt zu sein als bei Patienten mit Pankreatikojejunostomie, wobei die verzögerte Magenentleerung in diesen Fällen nicht mit dem Auftreten einer Komplikation korreliert, wie dies bei der Pankreato-/Pankreatikojejunostomie beschrieben wurde [32]. Bei Pankreaslinksresektion ist die Magen-Duodenal-Passage nicht tangiert, und wir beginnen am ersten postoperativen Tag mit dem oralen Kostaufbau ohne Einlage einer Sonde.

Generell beginnen wir noch am OP-Tag, in der Regel 6 h nach OP-Ende, mit der enteralen Ernährung mit nur 10 ml/h. Am ersten postoperativen Tag wird diese auf 21 ml/h erhöht und dann die Zufuhr, nach Verträglichkeit, bis zur gewünschten Menge um 500 ml/Tag gesteigert. Die Applikation erfolgt kontinuierlich über 24 h. In der Regel ist eine hypokalorische Ernährung völlig ausreichend, und bei normalem Verlauf sollte die Sondenkost nicht über 1500 ml/Tag gesteigert werden. Die tägliche Infusionsmenge wird entsprechend reduziert. Obwohl die Daten nur für den präoperativen Beginn robust sind, verwenden wir bei Pankreaspatienten auch in der postoperativen Ernährung «Immunonutrition». Diese wird mit löslichen Ballaststoffen versehen, die in der kommerziellen Form nicht enthalten sind. Ballaststoffe fördern die Peristaltik und stellen durch bakterielle Fermentation kurzkettige Fettsäuren (SCFA) zur Verfügung, die essenziell für die Kolonmukosa sind.

Exokrine Pankreasinsuffizienz: Enzymsubstitution

Direkt postoperativ besteht die Notwendigkeit zur Substitution von Pankreasenzymen in folgenden drei Fällen:

- Sehr ausgedehnte Pankreasresektion bzw. Pankreatektomie.
- Hemmung der exokrinen Sekretion mit Octreotid.
- Klinische Unverträglichkeit der Sondennahrung.

In diesen Fällen ist es unmittelbar postoperativ am einfachsten, chemisch definierte Sondenkost zu verabreichen (mit Oligopeptiden und MCT-Fetten, die auch ohne Pankreasenzyme enteral aufgenommen werden). Langfristig und immer bei oralem Kostaufbau ist die Substitution mit Pankreasenzymen indiziert. Dies ist über dünnlumige Sonden aber problematisch, da sie durch die Granulatform leicht verstopfen. Filmtabletten sind über Sonde nicht applizierbar. Bei insuffizien-

ter Pankreasfunktion und Resektion des Duodenums kann der pH distal des Magens noch <6 sein. In diesem Fall wird der Schutzlack der magensaftresistenten Pellets nicht aufgelöst und die Enzymsubstitution bleibt unwirksam.

Endokrine Pankreasinsuffizienz: Insulinsubstitution

Eine etwaige bzw. nach Pankreatektomie unvermeidliche endokrine Pankreasinsuffizienz ist in der unmittelbar postoperativen Phase ebenfalls kein schwerwiegendes Problem. Beim vor der OP Stoffwechsellnormalen tritt nach Resektion der Hälfte des Pankreas in 25% ein pathologischer Glukosetoleranztest auf [33], bei zuvor pathologischem Test allerdings in bis zu 60% ein manifester Diabetes mellitus unabhängig vom Operationsverfahren [34]. Nach der Meilenstein-Studie von van den Bergh [35] wird bei postoperativen Intensivpatienten grundsätzlich Normoglykämie angestrebt. Dies ist mit einigem Aufwand (engmaschige Kontrollen zur Vermeidung von Hypoglykämien) mithilfe kontinuierlicher Insulinapplikation i.v. leicht durchführbar. Für spezielle Diabetes-Sondenkostformen sehen wir keine Indikation.

Beim individuellen Patienten, insbesondere mit vorbestehender pathologischer Glukosetoleranz, ist die notwendige Insulindosis kaum vorhersagbar. Zu bedenken sind Situationen, die den Blutzuckerspiegel erhöhen – z.B. Stress, Fieber, Schmerz, Medikamente. Sehr viel schwieriger kann die Situation werden, wenn der Patient mit der oralen Nahrungsaufnahme beginnt. Bei diabetischer Stoffwechsellage ist nun selbstverständlich eine spezielle Diabetes-Diät, Messung der BE und Adjustierung der Insulindosis erforderlich.

Bis der Patient zu einer geregelten und quantitativ suffizienten Nahrungsaufnahme fähig ist, empfiehlt es sich, mit niedrig dosiertem Basal-Insulin zu arbeiten. Die Dosis kann man am Tagesbedarf unter dem vorherigen Insulinperfusorregime ermitteln. Zusätzlich erhält der Patient vor einer Mahlzeit die halbe Dosis des errechneten Bedarfs an Altinsulin, weil erfahrungsgemäß häufig Übelkeit, Magenentleerungsstörung oder vorzeitiges Völlegefühl verhindern, dass die Mahlzeit vollständig eingenommen wird. Ein «Insulinschema» sollte verordnet sein, nachdem das Pflegepersonal bei Überschreitung definierter Blutzuckerwerte Insulin s.c. in vorher festgelegter Dosis verabreicht.

Bei Pankreatektomie haben wir gute Erfahrungen mit dem Insulinanalogon Glargin (Lantus®) zur Deckung des Basisbedarfs gemacht. Glargin hat allerdings in dieser Indikation keine Zulassung und muss in dieser Individualtherapie gut überwacht werden. Bei Patienten mit pankreatoprivem Diabetes ist die Blutzuckereinstellung bisweilen extrem schwierig. Starke Blutzuckerschwankungen und bedrohliche Hypoglykämien kommen gehäuft vor, zumal auch der Gegenregulator Glukagon komplett fehlt. Eine intensive Schulung des (zuvor nicht diabetischen) Patienten in enger Zusammenarbeit mit dem Diabetologen ist unbedingt erforderlich.

Tab. 4. Erreger-spektrum aus dem Gallengang bei elektiver Pankreas-OP, n = 1124

Keime (Spezies)	Häufigkeit, %
Steril	40,6
Enterococcus	15,0
<i>Escherichia coli</i>	6,4
<i>Klebsiella</i>	6,1
Anaerobier	3,7
Enterobacter	4,2
<i>Candida</i>	2,7
<i>Citrobacter</i>	1,8
<i>Proteus</i>	1,2
<i>Pseudomonas</i>	0,8

Antibiotika

Bei Operationen am Pankreas soll eine antibiotische Prophylaxe 90–30 min vor Hautschnitt verabreicht werden, typischerweise mit einem Zweitgenerations-Cephalosporin plus Metronidazol mit einer einzigen Wiederholungsdosis bei OP-Zeiten >4 h.

Patienten, die vor der Operation am Pankreas einen Ikterus aufwiesen, wurden häufig mit einem Stent/einer Endoprothese über die Papille versehen. Wird nun eine biliodigestive Anastomose angelegt, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Cholangitis und für infektiöse postoperative Komplikationen [36]. In der Regel finden sich in der mikrobiologischen Untersuchung des Stent Enterobakterien, in den letzten Jahren sogar vermehrt ESBL («Extended Spectrum»-Betalaktamase)-Bildner bei asymptomatischen Patienten. Entwickelt ein Patient dann eine Cholangitis, kann gezielt therapiert werden, wenn intraoperativ ein Gallenabstrich entnommen wurde. Bei Hochrisikopatienten führen wir eine verlängerte Prophylaxe durch, in diesem Fall mit Ciprofloxacin plus Metronidazol.

Im eigenen Patientenkollektiv wurden bei 1124 Operationen am Pankreas bei 862 (77%) Patienten Abstriche aus dem Gallengang entnommen. Bei 59,4% wurden pathogene Keime nachgewiesen. Bei 125 Patienten (11,1%) traten später OP-assoziierte Infektionen auf (infizierte Pankreasfistel, Cholangitis). Bei diesen war in 39,2% der Fälle der Erreger identisch mit dem zuvor im Gallenabstrich gefundenen Keim (Tab. 4).

Antikoagulation

Eine medikamentöse Thromboseprophylaxe ist in der großen Viszeralchirurgie unabdingbar. Patienten mit Pankreasoperation, insbesondere solche mit Pankreaskarzinom, gehören dabei zur Hochrisikogruppe für das Erleiden venöser Thromboembolien. Es muss deshalb innerhalb der gewählten Gruppe von Antikoagulantien die für den Hochrisikobereich adäquate Dosis verabreicht werden. Mittel der Wahl sind heute niedermolekulare Heparine oder Fondaparinux. Bei sehr adipösen Patienten wenden wir zusätzlich die intermittierende pneumatische Wadenkompression an. Auch die Früh-

mobilisation ist heute selbstverständlich und trägt wesentlich zur Thromboseprophylaxe bei.

Wenn – in der Regel wegen Tumordinfiltration bei Pankreaskopfkarzinom – eine Pfortaderresektion mit Reanastomosierung durchgeführt wurde, erfolgt bei uns eine therapeutische Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin i.v. für 7 Tage. Wir legen dabei Wert auf eine nur mäßige Antikoagulation in der direkten postoperativen Phase mit einem PTT-Ziel von etwa 50s. Ab dem achten Tag erfolgt nur noch eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux. Im eher seltenen Fall einer Resektion des Truncus coeliacus mit Rekonstruktion der Arteria hepatica (modifizierte Appleby-Operation) erfolgt eine Hemmung der Thrombozytenaggregation mit ASS 100 mg ab dem 5. postoperativen Tag.

Postoperative Schmerztherapie

Bei allen Pankreaseingriffen wird dem Patienten die Anlage eines PDK zur kontinuierlichen Applikation angeboten. Obwohl viele Patienten einer periduralen Anästhesie und Analgesie (PDA) zunächst zurückhaltend gegenüberstehen, zeigt die Erfahrung, dass die Komplikationsrate gering ist und die PDA oft allein eine suffiziente Analgesie gewährleistet [37]. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass die Rate an postoperativen Motilitätsstörungen bei PDA deutlich geringer ist als bei herkömmlicher Anästhesie mit nachfolgender Opioidanalgesie [38]. Bei unzureichender oder technisch nicht möglicher PDA richtet sich die postoperative Analgesie nach den Richtlinien und dem Stufenschema der WHO. Wir sind mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) allerdings zurückhaltend; Paracetamol und Metamizol werden großzügig eingesetzt.

Als Nebenwirkung der PDA tritt häufig ein arterieller Hypotonus auf, der durch mangelnde Autoregulation der von der Anästhesie betroffenen Blutgefäße hervorgerufen wird. Im postoperativen Management kann eine Blutdrucksteigerung hier kaum durch Volumensubstitution erreicht werden, zumal ein restriktives Infusionsregime erwünscht ist. In diesen Fällen sollte die Stabilisierung des arteriellen Blutdrucks durch vorsichtige Applikation von Katecholaminen erfolgen. Nach Reduktion der Flussrate über den PDK kann meist rasch ein Ausschleichen der Vasokonstriktiva erfolgen.

Darmstimulation/Paralyse

Wie bei allen großen abdominalchirurgischen Eingriffen kommt es in einem relevanten Prozentsatz zu postoperativen Passagerstörungen oder Darmparalyse. Nach Pankreaseingriffen kann hier zwischen gastralen und enteralen Funktionsstörungen unterschieden werden, wobei die gastralen ganz im Vordergrund stehen.

Funktionelle Magenentleerungsstörungen sind nach Eingriffen am Pankreas häufiger. Die Inzidenz liegt bei 19–70%

[39]. Die Ursachen für diese Funktionsstörungen sind vielfältig und nicht eindeutig verstanden:

- Motilin-Mangel durch Resektion des Duodenums [40, 41].
- Ischämie von Pylorus und Magenantrum nach Ligatur der Arteria gastrica dextra und der Arteria gastroduodenalis [42].
- Denervation des Magens und Duodenums durch radikale Resektion des umliegenden Gewebes [43, 44].
- Postoperativer Pylorospasmus [45].
- Sekundäre Gastroparese durch postoperative abdominale Komplikationen [30, 46–48].

Durch die postoperative Gastroparese wird der Kostaufbau extrem verlangsamt. Die zunehmende Magendilatation und Magenfüllung beinhaltet das Risiko von Erbrechen und Aspiration (zur Definition siehe Tab. 2) [9].

In diesen Fällen hat sich die Medikation mit Erythromycin als Propulsivum bewährt [49]. In der niedrigen Dosis von 1 (bis maximal 3) mg/kg bis zu 4-mal täglich wirkt Erythromycin als Agonist an Motilin-Rezeptoren und fördert die propulsive Peristaltik gastral und am proximalen Dünndarm. Es sollte in der Anfangsphase i.v. appliziert werden. Später kann die Medikation auch über den enteralen Schenkel einer Doppel-lumensonde appliziert werden. Die Wirksamkeit kann über den Rückstau in den gastralen Ablaufschenkel überprüft werden. In schweren Fällen kann eine Kombination mit Metoclopramid, Domperidon oder Haloperidol erfolgen. Bei Applikation von Erythromycin sollten die ausgeprägte Tachyphylaxie (Applikation länger als eine Woche nicht sinnvoll) und eine mögliche Verlängerung der QT-Zeit mit Risiko für kardiale Rhythmusstörungen bedacht werden. Bei anhaltender Passagestörung ist eine endoskopische Untersuchung indiziert, um mechanische Komponenten der verlangsamt oder sistierenden Magen-Darm-Passage auszuschließen und gegebenenfalls eine Bougierung des spastischen Pylorus durchzuführen.

Auf eine frühe Mobilisation der Patienten wird in dem von uns applizierten Algorithmus größten Wert gelegt, weil unter anderem hierdurch die Rate an postoperativen Komplikationen gesenkt werden kann [50]. Allerdings ist nicht bewiesen, ob auch ein postoperativer Ileus vermieden werden kann. Trotzdem wird davon ausgegangen, dass länger andauernde Immobilität die enterale Motilität herabsetzt [51].

Die postoperative Schmerztherapie durch PDA hat als erwünschten Nebeneffekt eine Stimulationswirkung auf die Darmmotilität [38, 52]. Dies wird auf eine Hemmung afferenter Signale aus dem viszeralem Peritoneum, die Verminderung sympathischer neuronaler Impulse, vermehrten enteralem Blutfluss und die Resorption von Lokalanästhetika mit antiinflammatorischer Wirkung zurückgeführt. Es sollte eine thorakale Lokalisation (T6–T8) und eine kontinuierliche Applikation für 48–72 h postoperativ erfolgen [53]. Bei adäquater Schmerztherapie kann die Verabreichung von Opioiden, die ihrerseits eine Darmatonie verstärken können, zum Teil ganz vermieden werden.

Sollte sich dennoch eine postoperative Darmatonie oder ein Ileus ausbilden, muss eine konsequente konservative Therapie erfolgen. Komplikationen wie Erbrechen und Aspi-

ration müssen zwingend vermieden werden. Sollte zum Zeitpunkt des Auftretens einer Passagestörung die enterale Zweilumensonde bereits entfernt sein, muss eine erneute gastrale Ableitung erfolgen. Die orale Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme muss gestoppt werden; Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt sollten optimiert werden. Abführende Maßnahmen erfolgen in unserem Algorithmus nach einem Stufenplan:

1. Konventionelles Laxans (z.B. Na-Picosulfat, Bisacodyl), einmalig.
2. Laxans 3-mal täglich, Klyisma.
3. Zusätzlich Neostigmin 3 × 1 Ampulle = 0,5 mg s.c.
4. Zusätzlich 2 Ampullen Neostigmin via Perfusor über 2 h, Hebe-Senk-Einlauf.
5. Steigerung des Neostigmin, bei hoher Opiatgabe 12 mg Methylantrexon s.c.
6. Ausnahmemedikation mit Rizinusöl/Gastrographin/orthograde Darmspülung.

Es muss bedacht werden, dass die Sekretion von Pankreassekret bei Vorliegen einer Pankreasfistel durch Neostigmin gesteigert wird und sekundäre Komplikationen auftreten können. In diesen Fällen ist die Gabe von Neostigmin kontraindiziert.

Komplikationsmanagement

Fisteln

Je nach Operationsverfahren und Definition kommen Pankreasfisteln in 2% bis mehr als 60% der Eingriffe vor, gehäuft jedoch nach Pankreaslinksresektionen und zentralen Pankreasresektionen [54]. Eine Pankreasfistel ist definiert als der Austritt von Amylase-haltigem Sekret direkt aus dem Pankreas oder aus einer pankreasnahen Anastomose in die freie Bauchhöhle (Tab. 1). Die hohe Konzentration an Enzymen kann nach Aktivierung durch autolytische Aktivität zur Schädigung des umliegenden Gewebes, der Anastomose oder peripankreatischer Gefäßstrukturen führen. Ist bei der primären Operation eine Zieldrainage eingebracht, wird in den meisten Fällen eine komplette Ableitung des Sekrets erreicht, und deletäre Folgen können vermieden werden. Eine Fistel wird diagnostiziert durch erhöhte Werte von Amylase im Drainagesekret. Tägliche Kontrolle ist in den ersten postoperativen Tagen angezeigt. Allerdings kann eine in situ belassene Drainage durch Keimazension zu septischen Komplikationen und damit gegebenenfalls zur Notwendigkeit einer Re-Operation führen [55].

Es muss zwischen High-output- und Low-output-Fisteln unterschieden werden. Bei High-output-Fisteln (>500 ml Sekret/Tag) liegt oft ein unzureichender Flüssigkeitstransport durch die einliegenden Drainagen vor, wobei Anteile des Amylase-haltigen und potenziell infizierten Sekrets intraabdominell verbleiben und zu Folgekomplikationen wie Abszessen, septischen Arrosionsblutungen und umliegenden Organschädigungen führen können.

Die Applikation von Sandostatin wird bei uns nicht routinemäßig, sondern nur im Fall einer Mikroinsuffizienz durch-

geführt. Bei Vorliegen einer Pankreasfistel hat sich an unserer Klinik folgende Herangehensweise bewährt [56]: Bereits bei >100 ml/Tag Sekretmenge und gleichzeitigem Amylase-Wert >1000 U/l verabreichen wir $3 \times 100 \mu\text{g}$ Octreotid s.c. Eine Dosiserhöhung auf bis zu $3 \times 500 \mu\text{g}$ ist möglich, eine bessere Wirkung aber nicht belegt. Zeigt sich kein Effekt, sollte die Medikation beendet werden. Die Anwendung ist auf 7 Tage begrenzt. Auf die Gabe von Neostigmin bei postoperativer Darmatonie ist bei Pankreasfistel zu verzichten.

In der Literatur ist der Nutzen von Somatostatin und seiner Analoga umstritten. In einer Cochrane-Analyse von 2010 wurde eine Verringerung der perioperativen Komplikationsrate, nicht aber der perioperativen Letalität beschrieben. Eine Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes zeigte sich bei Patienten mit Pankreaskarzinom [57].

Intraoperativ eingelegte Drainagen mit hohen Amylase-Werten sollten in situ belassen werden, bis die Werte sich normalisieren. Kann dies nicht erreicht werden, sollte ein Fistelgang nach außen etabliert werden, indem die Drainage mehr als 3 Wochen in situ belassen und ab dem 14. postoperativen Tag sukzessive gekürzt wird (1–2 cm/Tag). Sollten sich jedoch in dieser Situation Fieber, Leukozytose oder eine systemische Entzündungsreaktion einstellen, muss umgehend weitere Diagnostik erfolgen. Dazu gehören eine CT des Abdomens zum Ausschluss intraabdomineller Flüssigkeitskollektionen mit der Option der interventionellen Punktion, die mikrobiologische Untersuchung des Drainagesekrets und eine zu Beginn empirische Antibiotikatherapie. Hier kann zunächst der intraoperativ angefertigte Abstrich zurate gezogen werden.

Blutung

Eine besonders bedrohliche Komplikation bei Pankreasfisteln ist die verzögerte arterielle Blutung. Durch Retention von autolytischem Sekret kann es sekundär zur Arrosion der großen Oberbauchgefäße kommen, was in einer massiven Blutung resultieren kann. Dies wird durch die freigelegten Gefäße im Rahmen der Lymphadenektomie und die teilweise durchtrennten und ligierten größeren Arterienäste begünstigt und ist mit hoher Letalität vergesellschaftet (20–50% in der älteren Literatur [58, 59]).

Als früher Indikator für eine unzureichende Sekret drainage besteht meist eine Leukozytose, in manchen Fällen subfebrile Temperatur. Bei manchen Patienten findet sich eine Zunahme der postoperativen Schmerzen nach einem relativ schmerzfreien Intervall. Hinweise auf eine drohende Arrosionsblutung sind sog. Indikatorblutungen oder Sentinel-Blutungen, die erstmals 1991 von Brodsky und Turnbull [60] beschrieben wurden. Zunächst kommt es hierbei nicht zu einer Hb-relevanten oder bedrohlichen Blutung; lediglich kleine Blutmengen werden durch das Pankreassekret zersetzt und ändern so die Farbe des Sekrets in der Drainage. Innerhalb von 24 h kann es jetzt jedoch zu einer lebensbedrohlichen massiven Blutung aus den betroffenen Gefäßen kommen.

Bei solchen Indikatorblutungen ist ein sofortiges Handeln mandatorisch. In unserer Abteilung wird bei Verdacht sofort die Verlegung auf die chirurgische Intensivstation veranlasst. Unter kontinuierlichem Monitoring, Schaffung großvolumiger Zugänge, Gerinnungsoptimierung und Bereitstellung von Transfusionen wird eine Angiographie unter Interventionsbereitschaft veranlasst, gegebenenfalls ergänzt durch eine CT. Eine Ösophagogastroduodenoskopie ist selten wegweisend, da die Arrosionsblutungen in der Regel aus extraluminale Gefäßen stammen, auch wenn sie über eine Arrosion der Anastomose häufig Anschluss nach intraluminal gewinnen [61]. Da diese Komplikationen meist erst im späteren postoperativen Verlauf auftreten, ist die angiographische Embolisation einer Relaparotomie unbedingt vorzuziehen, da intraabdominelle postoperative Verwachsungen und die entzündlichen Veränderungen ein operatives Vorgehen erschweren oder unmöglich machen. Beim instabilen Patienten muss eine Relaparotomie und operative Blutstillung erwogen werden, die technisch sehr anspruchsvoll ist. Früh postoperative intraluminale Blutungen (z.B. aus der Resektionsfläche im Magen bei Pankreatogastrostomie) sollten operativ versorgt werden [32].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass Blutbeimengungen in Drainagen, vor allem bei vorbestehenden Pankreasfisteln, auf keinen Fall als Bagatelle abgetan werden dürfen und ein sofortiges Monitoring des Patienten erfordern. Nur so können letale Komplikationen vermieden und die Letalität des Eingriffs gesenkt werden.

Fast Track in der Pankreaschirurgie

Zusammengefasst ergeben die oben genannten Abläufe bei regulärem Verlauf einen klassischen Fast-Track-Algorithmus, bestehend aus den wesentlichen Komponenten:

- Frühmobilisation (in den Sessel noch am OP-Tag),
- konsequente opiatarme Analgesie mit PDK,
- frühe enterale Ernährung (Beginn am OP-Tag),
- freies Trinken und flüssige Kost ab dem ersten Tag nach OP,
- restriktives Infusionsregime.

In der Pankreaschirurgie ist das Erreichen eines solchen Fast-Track-Ablaufs nicht banal, sondern erfordert Standard Operation Procedures (SOPs), Erfahrung und Engagement. Bei Einhaltung der geschilderten Prinzipien des postoperativen Managements kann den meisten Patienten trotz der vielfältigen Komplikationsmöglichkeiten ein Fast-Track-Programm ermöglicht werden. Konsequentes und rasches Komplikationsmanagement kann zur kontinuierlichen Reduktion der Letalität führen, die in unserer Klinik im Intervall 2007–2010 nunmehr 2,9% beträgt.

Disclosure Statement

Kein Interessenkonflikt.

Literatur

- Adam U, Makowiec F, Riediger H, Schareck WD, Benz S, Hopt UT: Risk factors for complications after pancreatic head resection. *Am J Surg* 2004; 187:201–208.
- Gordon TA, Bowman HM, Tielsch JM, Bass EB, Burleyson GP, Cameron JL: Statewide regionalization of pancreaticoduodenectomy and its effect on in-hospital mortality. *Ann Surg* 1998;228:71–78.
- Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF: Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995;222:638–645.
- Simunovic M, To T, Langer B: Influence of hospital volume on mortality following major cancer surgery. *JAMA* 1999;281:1374–1375; author reply 1375.
- Keck T, Makowiec F, Adam U, Hopt UT: Beeinflussen Mindestmengen die Ergebnisse der Pankreaschirurgie? *Zentralbl Chir* 2007;132:26–31.
- Tittelbach-Helmrich D, Abegg L, Wellner U, Makowiec F, Hopt UT, Keck T: Kostenträgerrechnung in der Pankreaschirurgie: Spricht die pekuniäre Betrachtung für eine Zentrenbildung? *Chirurg* 2010; in press.
- Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB: Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *N Engl J Med* 2009;361:1368–1375.
- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Büchler M: Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPS) definition. *Surgery* 2005;138:8–13.
- Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Traverso LW, Yeo CJ, Büchler MW: Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the international study group of pancreatic surgery (ISGPS). *Surgery* 2007;142:761–768.
- Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Yeo CJ, Büchler MW: Post-pancreatectomy hemorrhage (PPH): an international study group of pancreatic surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 2007;142:20–25.
- Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs HJ, Feuerbach S, Grabenbauer G, Hahn S, Heinemann V, Hohenberger W, Langrehr JM, Lutz MP, Micke O, Neuhaus H, Neuhaus P, Oettle H, Schlag PM, Schmid R, Schmiegel W, Schlottmann K, Werner J, Wiedenmann B, Kopp I: S3-Leitlinie «Exokrines Pankreaskarzinom» 2007 – Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (13.–14.10.2006). *Z Gastroenterol* 2007;45:487–523.
- Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Langg C, Wallin L, Iversen LH, Gramkow CS, Okholm M, Blemmer T, Svendsen PE, Rottensen HH, Thage B, Riis J, Jeppesen IS, Teilmann D, Christensen AM, Graungaard B, Pott F: Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238:641–648.
- de Aguilar-Nascimento JE, Diniz BN, do Carmo AV, Silveira EA, Silva RM: Clinical benefits after the implementation of a protocol of restricted perioperative intravenous crystalloid fluids in major abdominal operations. *World J Surg* 2009;33:925–930.
- Nisanovich V, Felsenstein I, Almog G, Weissman C, Einav S, Matot I: Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005;103:25–32.
- Kleespies A, Thiel M, Jauch KW, Hartl WH: Perioperative fluid retention and clinical outcome in elective, high-risk colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:699–709.
- Martini A, Menestrina N, Simion D, Filetici L, Schweiger V, Gottin L: Perioperative fluid administration in pancreatic surgery: comparison of three regimens. *Crit Care* 2009;13:P199.
- Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP: Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1812–1818.
- Osman D, Ridet C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, Teboul JL: Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007;35:64–68.
- Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ: Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 1992; 18:142–147.
- Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, Neumann A, Ali A, Cheang M, Kavinsky C, Parrillo JE: Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 2004;32:691–699.
- Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, Jauch KW, Kemen M, Hiesmayr JM, Horbach T, Kuse ER, Vestweber KH: ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006;25:224–244.
- Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F: ESPEN guidelines on parenteral nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009;28: 378–386.
- Muller S, Zalunardo MP, Hubner M, Clavien PA, Demartines N: A fast-track program reduces complications and length of hospital stay after open colonic surgery. *Gastroenterology* 2009;136:842–847.
- di Sebastiano P, Festa L, De Bonis A, Ciuffreda A, Valvano MR, Andriulli A, di Mola FF: A modified fast-track program for pancreatic surgery: a prospective single-center experience. *Langenbecks Arch Surg* 2010; Epub ahead of print.
- Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN: What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:8–13.
- Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V: A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2002;122:1763–1770.
- Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A, Eickhoff U, Kemen M: Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg* 1999;134:1309–1316.
- Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA, Davies AR: Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2009;35:2018–2027.
- Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Joliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J, Ebner C, Hartl W, Heymann C, Spies C: ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2006;25:210–223.
- Riediger H, Makowiec F, Schareck WD, Hopt UT, Adam U: Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy is strongly related to other postoperative complications. *J Gastrointest Surg* 2003;7:758–765.
- Diener MK, Knaebel HP, Heukauffer C, Antes G, Buchler MW, Seiler CM: A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2007;245:187–200.
- Wellner U, Makowiec F, Fischer E, Hopt UT, Keck T: Reduced postoperative pancreatic fistula rate after pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy. *J Gastrointest Surg* 2009;13:745–751.
- Pfeffer F, Nauck MA, Benz S, Hopt UT: Sekundärer Diabetes beim Pankreaskarzinom und nach Pankreasresektion: Pathophysiologie, therapeutische Besonderheiten und Prognose. *Z Gastroenterol* 1999;suppl 1:10–14.
- Keck T, Wellner UF, Riediger H, Adam U, Sick O, Hopt UT, Makowiec F: Long-term outcome after 92 duodenum-preserving pancreatic head resections for chronic pancreatitis: comparison of Beger and Frey procedures. *J Gastrointest Surg* 2010;14: 549–556.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–1367.
- van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, Gerritsen JJ, Greve JW, Gerhards MF, de Hingh IH, Klinkenbijl JH, Nio CY, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Bossuyt PM, Gouma DJ: Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010;362:129–137.
- Jorgensen H, Wetterslev J, Moineche S, Dahl JB: Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001893.
- Kehlet H, Dahl JB: Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003;362: 1921–1928.
- Akizuki E, Kimura Y, Nobuoka T, Imamura M, Nagayama M, Sonoda T, Hirata K: Reconsideration of postoperative oral intake tolerance after pancreaticoduodenectomy: prospective consecutive analysis of delayed gastric emptying according to the ISGPS definition and the amount of dietary intake. *Ann Surg* 2009;249:986–994.
- Naritomi G, Tanaka M, Matsunaga H, Yokohata K, Ogawa Y, Chijiwa K, Yamaguchi K: Pancreatic head resection with and without preservation of the duodenum: different postoperative gastric motility. *Surgery* 1996;120:831–837.
- Tanaka M, Sarr MG: Role of the duodenum in the control of canine gastrointestinal motility. *Gastroenterology* 1988;94:622–629.
- Itani KM, Coleman RE, Meyers WC, Akwari OE: Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. A clinical and physiologic appraisal. *Ann Surg* 1986; 204:655–664.

- 43 Braasch JW, Deziel DJ, Rossi RL, Watkins E Jr, Winter PF: Pyloric and gastric preserving pancreatic resection. Experience with 87 patients. *Ann Surg* 1986;204:411–418.
- 44 Tanaka A, Ueno T, Oka M, Suzuki T: Effect of denervation of the pylorus and transection of the duodenum on acetaminophen absorption in rats; possible mechanism for early delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Tohoku J Exp Med* 2000;192:239–247.
- 45 Kim DK, Hindenburg AA, Sharma SK, Suk CH, Gress FG, Staszewski H, Grendell JH, Reed WP: Is pylorospasm a cause of delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy? *Ann Surg Oncol* 2005;12:222–227.
- 46 Horstmann O, Becker H, Post S, Nustede R: Is delayed gastric emptying following pancreatoduodenectomy related to pylorus preservation? *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:354–359.
- 47 Hunt DR, McLean R: Pylorus-preserving pancreatectomy: functional results. *Br J Surg* 1989;76:173–176.
- 48 Miedema BW, Sarr MG, van Heerden JA, Nagorney DM, McIlrath DC, Ilstrup D: Complications following pancreatoduodenectomy. Current management. *Arch Surg* 1992;127:945–949; discussion 949–950.
- 49 Peeters TL: Erythromycin and other macrolides as prokinetic agents. *Gastroenterology* 1993;105:1886–1899.
- 50 Balzano G, Zerbi A, Braga M, Rocchetti S, Beneduce AA, Di Carlo V: Fast-track recovery programme after pancreatoduodenectomy reduces delayed gastric emptying. *Br J Surg* 2008;95:1387–1393.
- 51 Waldhausen JH, Schirmer BD: The effect of ambulation on recovery from postoperative ileus. *Ann Surg* 1990;212:671–677.
- 52 Miedema BW, Johnson JO: Methods for decreasing postoperative gut dysmotility. *Lancet Oncol* 2003;4:365–372.
- 53 Delaney CP: Clinical perspective on postoperative ileus and the effect of opiates. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16(suppl 2):61–66.
- 54 Pedrazzoli S, Liessi G, Pasquali C, Ragazzi R, Berselli M, Sperti C: Postoperative pancreatic fistulas: preventing severe complications and reducing reoperation and mortality rate. *Ann Surg* 2009;249:97–104.
- 55 Kawai M, Tani M, Terasawa H, Ina S, Hirono S, Nishioka R, Miyazawa M, Uchiyama K, Yamaue H: Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection: prospective study for 104 consecutive patients. *Ann Surg* 2006;244:1–7.
- 56 Hopt UT, Makowiec F, Adam U: Nahtinsuffizienzen im biliopankreatischen Bereich. *Chirurg* 2004;75:1079–1087.
- 57 Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, Davidson BR: Somatostatin analogues for pancreatic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*:CD008370.
- 58 Lerut JP, Gianello PR, Otte JB, Kestens PJ: Pancreatoduodenal resection. Surgical experience and evaluation of risk factors in 103 patients. *Ann Surg* 1984;199:432–437.
- 59 van Berge Henegouwen MI, Allema JH, van Gulik TM, Verbeek PC, Obertop H, Gouma DJ: Delayed massive haemorrhage after pancreatic and biliary surgery. *Br J Surg* 1995;82:1527–1531.
- 60 Brodsky JT, Turnbull AD: Arterial hemorrhage after pancreatoduodenectomy. The 'sentinel bleed'. *Arch Surg* 1991;126:1037–1040.
- 61 Makowiec F, Riediger H, Euringer W, Uhl M, Hopt UT, Adam U: Management of delayed visceral arterial bleeding after pancreatic head resection. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1293–1299.