

Internist 2021 · 62:1025–1033
<https://doi.org/10.1007/s00108-021-01167-x>
Angenommen: 27. August 2021
Online publiziert: 16. September 2021
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2021

Redaktion

Markus M. Lerch, München
Joachim Mössner, Leipzig



Konservative oder chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis?

Jan G. D’Haese¹ · Georg Beyer² · Jens Werner¹ · Julia Mayerle²

¹ Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Klinikum der Universität München, LMU München, München, Deutschland

² Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München, LMU München, München, Deutschland

In diesem Beitrag

- Chronische Pankreatitis
- Therapie von Schmerzen bei chronischer Pankreatitis
- Therapie von Pankreaspseudozysten
- Therapie von Pankreasgangsteinen und -stenosen
- Therapie von Gallengangstenosen

Zusammenfassung

Das Kardinalsymptom der chronischen Pankreatitis ist ein sehr heftiger, gürtelförmiger Oberbauchschmerz, der einer zeitnahen und suffizienten Behandlung bedarf. Darüber hinaus kommt es bei der chronischen Pankreatitis häufig zu Folgekomplikationen wie Pankreaspseudozysten, Pankreasgangsteinen und -stenosen sowie Gallenwegstenosen. Während über den Stellenwert von endoskopischen vs. chirurgischen Behandlungsverfahren sehr lange kontrovers diskutiert wurde, richten sich die Behandlungsverfahren der Wahl heute nach der Indikation und sind in der neuen S3-Leitlinie zur Pankreatitis klar formuliert. Es ist schon lange bekannt, dass chirurgische Verfahren den endoskopischen in der Therapie von Schmerzen bei chronischer Pankreatitis überlegen sind. Dies wurde durch die erst kürzlich publizierte ESCAPE-Studie noch unterstrichen, in der eine frühe chirurgische Intervention einem „step-up approach“ mit initialer Endoskopie überlegen war. Somit ist zur kurzfristigen Schmerztherapie ein endoskopischer Therapieversuch zwar gerechtfertigt, mittel- und langfristig sollte jedoch ein operatives Verfahren zur Anwendung kommen. Im Gegensatz dazu können Pankreaspseudozysten, einzelne proximal gelegene Pankreasgangsteine sowie benigne Gallengangstenosen (außer bei kalzifizierender Pankreatitis) heute in der Regel endoskopisch gut beherrscht werden. Bei distal gelegenen Pankreasgangsteinen sowie symptomatischen Pankreasgangstenosen ist wiederum die chirurgische Therapie das Verfahren der Wahl. Der vorliegende Übersichtsbeitrag diskutiert diese indikationsbezogenen Verfahren im Detail und erörtert sie in enger Anlehnung an die kürzlich veröffentlichte neue S3-Leitlinie „Pankreatitis“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).

Schlüsselwörter

Endoskopie · Schmerztherapie · Pankreaspseudozyste · Pankreasgangstein · Gallenwegstenose

Die primären Therapieziele bei chronischer Pankreatitis sind eine suffiziente Schmerztherapie und die Vermeidung pankreatitisassoziierter Komplikationen. Es stehen uns hier zur Behandlung grundsätzlich sowohl konservativ interventionelle Verfahren als auch chirurgisch operative Verfahren zur Verfügung. Nachfolgend werden die bestehenden indikationsbezogenen Therapieoptionen auch anhand der neuen S3-Leitlinie zur chronischen Pankreatitis (aktuell als Konsultationsfassung

veröffentlicht [1]) näher erläutert und diskutiert.

Chronische Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis manifestiert sich klinisch mit intermittierend teils sehr heftigen, gürtelförmig ausstrahlenden Oberbauchschmerzen. Rezidivierende Schübe führen zu einem zunehmenden fibrotischen Umbau des Organs mit sukzessivem Funktionsverlust sowohl der endokrinen als auch der exokrinen Funktion.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

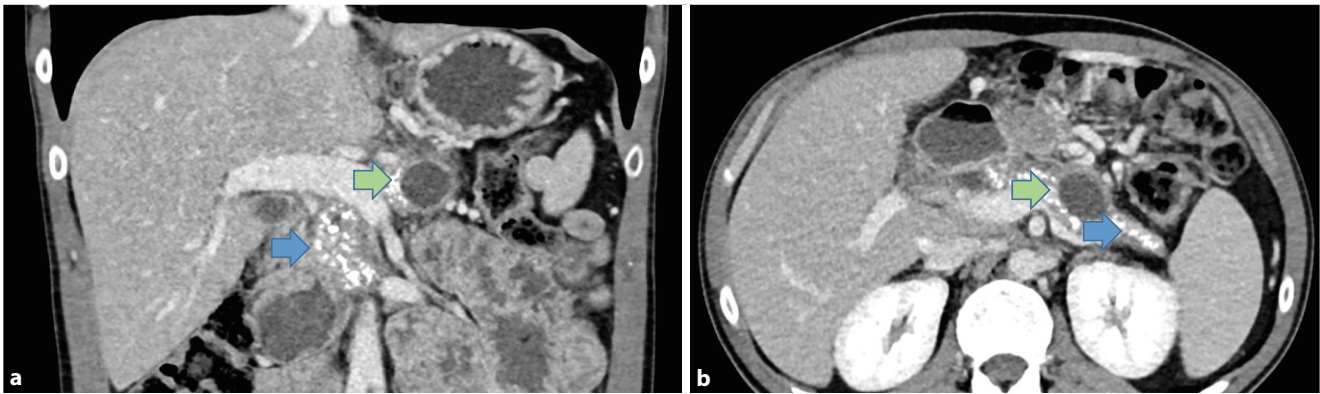


Abb. 1 ▲ Computertomographische Bildgebung bei einem jungen Patienten mit rezidivierenden schweren Schmerzepisoden im Rahmen einer ausgeprägten ethyltoxischen chronisch kalzifizierenden Pankreatitis des gesamten Pankreas (*blauer Pfeil*) und einer Pankreaspseudozyste im Pankreasschwanz (*grüner Pfeil*). Bei dem Patienten wurde aufgrund der opioidpflichtigen Schmerzen eine duodenerhaltende Pankreaskopfresektion durchgeführt. **a** koronare und **b** sagittale computertomographische Bildgebung. (Mit freundl. Genehmigung © Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, LMU Klinikum. Alle Rechte vorbehalten)

Typische Komplikationen der chronischen Pankreatitis sind [2]

- Stenosen des Gallengang- und Pankreasgangsystems,
- Pankreasgangsteine,
- Duodenalstenosen und
- Pankreaspseudozysten.

Eine kurative Therapie der chronischen Pankreatitis ist nicht möglich, sodass die Symptomkontrolle und die Vermeidung weiterer Komplikationen die primären Therapieziele darstellen. In 30–60% der Fälle entwickeln die Patienten Komplikationen, die einer interventionellen oder chirurgischen Therapie bedürfen. Die Entscheidung zwischen interventionellen und chirurgischen Verfahren ist lange sehr kontrovers diskutiert worden. Mit der heutigen Evidenz kann jedoch ein Großteil dieser Kontroversen beigelegt werden. Heute steht uns eine breite Auswahl an konsentierten indikationsspezifischen Verfahren zur Verfügung [1, 3].

Therapie von Schmerzen bei chronischer Pankreatitis

Schmerzen sind das führende Symptom bei Patienten mit chronischer Pankreatitis. Sie treten initial bei etwa 75% und im Verlauf bei bis zu 100% aller Patienten auf [4, 5]. Hierbei sind es vor allem Patienten mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis, die über massive Schmerzen klagen, während eine Late-onset-Pankreatitis in der Regel mit deutlich weniger Schmer-

zen assoziiert ist [6]. Der Pathomechanismus für den pankreatischen Schmerz bei der chronischen Pankreatitis ist bis heute nicht endgültig aufgeklärt. Inflammatorische Veränderungen am Pankreas und insbesondere an den intrapancreatischen Nerven im Sinne einer pankreatischen Neuritis und Neuropathie, Pankreasgangobstruktionen und auch messbare Veränderungen im zentralen Nervensystem scheinen hier eine Rolle zu spielen [6, 7].

Die initial medikamentöse Schmerztherapie sollte nach dem Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erfolgen, zunächst mit Nichtopioidanalgetika. Zusätzlich können Antidepressiva und Antikonvulsiva wie Gabapentin und Pregabalin bei Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen einer chronischen Pankreatitis effektiv sein und den Schmerzmittelbedarf senken [6]. Spätestens wenn Opioide zur Behandlung der Schmerzen notwendig werden, sollte der Fall in einem interdisziplinären Team an einem Pankreaszentrum mit Erfahrung in der Behandlung der chronischen Pankreatitis diskutiert werden. Hier sollte die Möglichkeit einer interventionellen oder chirurgischen Therapie evaluiert werden.

» In der mittel- und langfristigen Schmerzreduktion sind operative Verfahren der Endoskopie überlegen

Endoskopische Verfahren sind effektiv in der kurzfristigen Schmerzreduktion. In

Bezug auf die mittel- und langfristige Schmerzreduktion sind die operativen Verfahren den endoskopischen jedoch deutlich überlegen. In allen drei bis dato vorliegenden prospektiven, randomisierten Studien, die direkt Operation und Endoskopie verglichen haben, wurde übereinstimmend ein Vorteil für das chirurgische Vorgehen im Langzeitverlauf gezeigt [8–11]. Die bessere Wirksamkeit der Operation wird darauf zurückgeführt, dass zusätzlich zur Dekompression des Pankreasgangs auch eine Resektion des inflammatorisch veränderten Pankreasgewebes (in der Regel des Pankreaskopfs) einschließlich der neuralen Alterationen erfolgt.

Der richtige Zeitpunkt für eine solche operative Intervention wurde lange kontrovers diskutiert. Heute ist die Empfehlung jedoch eindeutig. Die erst kürzlich publizierte ESCAPE-Studie der Dutch Pancreatitis Study Group hat gezeigt, dass Patienten bei frühzeitiger Operation innerhalb weniger Monate nach Beginn einer Opioidtherapie (<2 Monate bei starken Opioiden bzw. <6 Monate bei schwachen Opioiden) postoperativ eine bessere Schmerzkontrolle aufweisen als Patienten, die nach „step-up approach“ zunächst endoskopisch und erst dann operativ behandelt werden [11]. Zur Frage nach der endoskopischen vs. chirurgischen Therapie opioidpflichtiger Schmerzen bei der chronischen Pankreatitis zeichnet sich also ab, dass zur kurzfristigen Schmerzkontrolle ein endoskopischer Therapieversuch

Hier steht eine Anzeige.



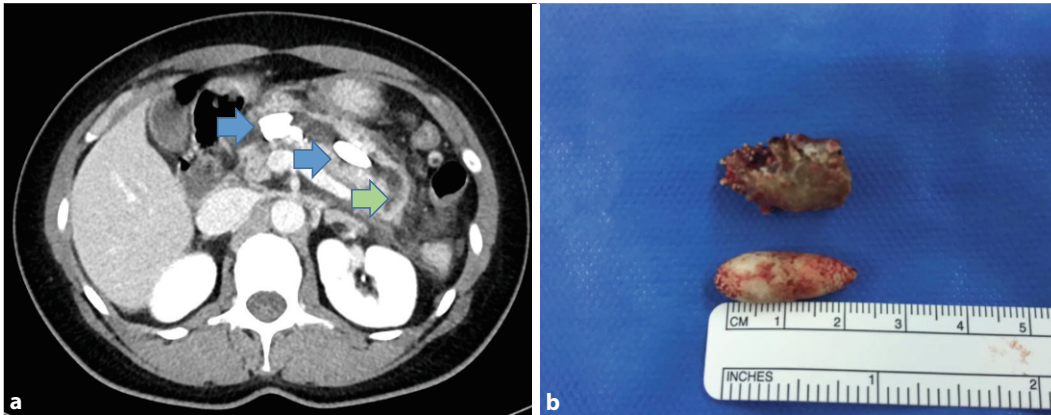


Abb. 2 ▲ Computertomographische Bildgebung (a) bei einer Patientin mit zwei distal gelegenen Pankreasgangsteinen (blaue Pfeile) und konsekutivem Pankreasgangaufstau (grüner Pfeil) im Rahmen einer chronischen Pankreatitis. Da die distalen Gangsteine einer Endoskopie nicht zugänglich waren, erfolgte bei zusätzlichen Konkrementen im Pankreaskopf eine duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion mit Erweiterung nach links. Über diese Erweiterung konnten dann intraoperativ die zwei distalen Gangsteine geborgen werden (b). (Mit freundl. Genehmigung © Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, LMU Klinikum. Alle Rechte vorbehalten)

über maximal 2–3 Monate gerechtfertigt sein kann. Danach jedoch sollte zeitnah ein operatives Verfahren empfohlen werden. Bei Patienten mit großem inflammatorischem Pankreaskopftumor, mit distalen Pankreasgangstenosen oder mit Kalkifikationen im Pankreaskopf zeigen sich endoskopische Verfahren jedoch besonders häufig frustan, sodass hier durchaus ein primär operatives Vorgehen empfohlen wird (Abb. 1). Aufgrund der neuen Datenlage haben nun folgende „Soll-Empfehlungen“ zu dieser Fragestellung Eingang in die neue S3-Leitlinie zur chronischen Pankreatitis gefunden [1]:

- „Eine schmerzhafte chronische Pankreatitis soll nicht länger als sechs Monate mit Opiaten behandelt werden, bevor bei einem deutlich erweiterten Pankreasgang eine primär operative Therapie empfohlen wird. Führt eine alternative maximal dreimonatige endoskopische Therapie nicht zur Schmerzfreiheit, soll wiederum ein operatives Vorgehen empfohlen werden.“ (Empfehlung 12.1.1)
- „Bei dauerhaften analgetikapflchtigen Schmerzen soll primär eine operative oder bei Inoperabilität eine interventionelle Therapie erfolgen.“ (Empfehlung 13.1.1)
- „Eine Operation soll bei Patienten mit chronischer Pankreatitis frühzeitig innerhalb weniger Monate (<2–6 Monate) nach dem Beginn einer Schmerz-

therapie mit Opiaten durchgeführt werden.“ (Empfehlung 13.1.4)

Therapie von Pankreaspseudozysten

Pankreaspseudozysten sind definiert als überwiegend liquide Kollektionen mit hoher Lipaseaktivität und zählen zu den charakteristischen Komplikationen der chronischen Pankreatitis. Pseudozysten sollten behandelt werden, wenn sie symptomatisch sind bzw. wenn sie Komplikationen verursachen. Als Komplikationen einer Pankreaspseudozyste werden

- Schmerzen,
- Gallengangstenosen,
- Pankreasgangstenosen,
- Magen- oder Duodenalstenosen,
- Infektionen,
- Blutungen oder
- rezidivierende Schübe der chronischen Pankreatitis

angesehen. Da derzeit keine einzige randomisierte Studie zur Behandlung der Pankreaspseudozysten bzw. deren Komplikationen vorliegt, stützt sich unsere Evidenz allein auf retrospektive Serien und systematische Reviews. Mit Blick auf die Schmerztherapie bei durch Pankreaspseudozysten verursachten abdominalen Beschwerden hat sich in den Studien übereinstimmend eine Wirksamkeit im Sinne einer Schmerzfreiheit von fast 80% gezeigt, sowohl für perkutane als auch für endoskopische und

chirurgische Drainageverfahren. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Drainage einer Pankreaspseudozyste die Schmerzen lindern kann.

» Bei eingebluteten Pseudozysten wird eine primär angiographische oder chirurgische Therapie empfohlen

Da keine vergleichenden Studien vorliegen, wird heute zur Behandlung von symptomatischen Pankreaspseudozysten aufgrund der geringeren Invasivität ein primär endoskopisches Vorgehen empfohlen. Bei Versagen der endoskopischen Therapie kann eine chirurgische Intervention und Drainage erfolgen. Aufgrund des hohen Blutungsrisikos endoskopischer Verfahren bei eingebluteten Pseudozysten wird in dieser seltenen Konstellation eine primär angiographische oder chirurgische Therapie empfohlen [1, 12]. Von perkutanen Drainagen wird heute eher abgeraten, da diese zu längerfristigen kutanen Pankreasfisteln führen können. Entsprechend dieser Datenlage finden sich in der neuen S3-Leitlinie folgende Empfehlungen zur operativen vs. endoskopischen Therapie der Pankreaspseudozysten [1]:

- „Verursacht eine Pankreaspseudozyste Komplikationen, sollte eine interventionelle oder operative Behandlung erfolgen.“ (Empfehlung 12.2.1)
- „Bei symptomatischen Pankreaspseudozysten sollte als initiale Therapie

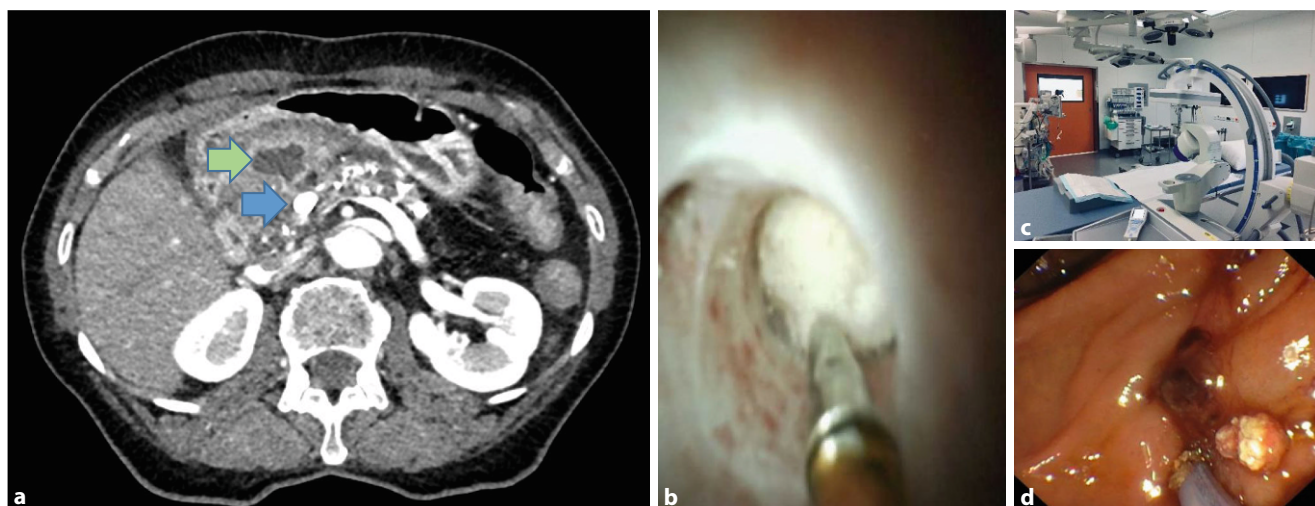


Abb. 3 ▲ Computertomographische Bildgebung bei einer Patientin mit chronischer Pankreatitis (a). Proximal gelegenes Pankreasgangkonkrement (blauer Pfeil) bei Pankreasgangstenose und angrenzendem entzündlichem Verhalten (grüner Pfeil). Da die Patientin aufgrund wiederholter Schübe konstitutionell einer Operation nicht zugänglich war, erfolgte die mehrzeitige kombinierte endoskopische Steinbehandlung mittels pankreatikoskopiegestützter elektrohydraulischer Lithotripsie (b) und extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie (c) mit letztlich erfolgreicher Fragmentierung und Steinextraktion (d). Anschließend Stenostherapie mit Pankreasgangstent. (Mit freundl. Genehmigung © Medizinische Klinik und Poliklinik II, LMUKlinikum. Alle Rechte vorbehalten)

eine endoskopische Drainage der Pseudozysten erfolgen und eine operative Therapie kann bei Rezidiv der Pseudozyste zum Einsatz kommen.“ (Empfehlung 12.2.2)

- „Die Wahl zwischen endoskopischer und operativer Pseudozystendrainage sollte mit Blick auf die Zystenlokalisierung und die Art zusätzlicher pathomorphologischer Veränderungen getroffen werden.“ (Empfehlung 12.2.3)

Therapie von Pankreasgangsteinen und -stenosen

Pankreasgangsteine sollten behandelt werden, wenn sie Symptome oder Komplikationen verursachen. Die Wahl des primären Behandlungsverfahrens sollte möglichst von einem interdisziplinären Team getroffen werden. Hierbei sollten sowohl die Anatomie des Patienten als auch das Ausmaß lokaler Komplikationen berücksichtigt werden.

Aus den zwei bisher publizierten systematischen Reviews und Metaanalysen ist bekannt, dass die interventionelle Therapie von Pankreasgangsteinen in Bezug auf die Besserung von Schmerzen effektiv sein kann [13, 14]. Daher ist insbesondere bei Vorliegen von ≤ 3 Pankreasgangsteinen und bei einer Lokalisation im

Pankreaskopf die endoskopische Steinextraktion sinnvoll [3]. Im Gegensatz dazu ist ein primär chirurgisches Vorgehen indiziert bei weiter distal gelegenen Steinen und bei bereits aufgetretenen lokalen Komplikationen (Abb. 2; [10]). In Bezug auf eine langfristige Schmerzreduktion zeigen drei randomisierte Studien eine deutliche Überlegenheit der Operation gegenüber der endoskopischen Therapie, sodass nach einem frustrierten endoskopischen Therapieversuch die operative Intervention empfohlen werden soll [8–11].

Patienten mit Steinen von 2 bis 5 mm Größe, die aufgrund von Komorbiditäten funktionell nicht operabel erscheinen oder eine Operation ablehnen, kann eine extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) mit oder ohne endoskopische Steinextraktion angeboten werden (Erfolgsraten von 54 bis 100%; [3, 15]). Erste Ergebnisse mit neuen und weniger ausrüstungsintensiven pankreatikoskopisch gesteuerten elektrohydraulischen oder laserbasierten Lithotripsiegeräten sind vielversprechend und bieten einige Vorteile im Vergleich zur ESWL [16, 17]. Jedoch sind diese Techniken naturgemäß nur bei einem endoskopisch zugänglichen Pankreasgang durchführbar (Abb. 3).

Für Patienten mit symptomatischen Pankreasgangstenosen, einem Aufstau

des Pankreasgangs und einer Gangweite von >5 mm konnte, wie bereits weiter oben im Kapitel zur Therapie von Schmerzen erläutert, in der ESCAPE-Studie ein signifikanter Vorteil der primären Operation gegenüber einem „step-up approach“ mit zunächst endoskopischer Therapie und erst späterer Operation gezeigt werden [11]. Daher wird diese Studie auch mit Bezug auf die Therapie der Pankreasgangstenosen in der neuen S3-Leitlinie erwähnt. Insgesamt wurden zur Frage der chirurgischen vs. endoskopischen Therapie von Pankreasgangsteinen und -stenosen folgende Empfehlungen aufgenommen [1]:

- „Pankreasgangsteine, die durch eine Abflussbehinderung des Pankreassekrets Schmerzen verursachen, rezidivierende Krankheitsschübe induzieren, eine Pseudozyste oder Fistel unterhalten oder andere Komplikationen verursachen sollten behandelt werden. Die operative Therapie ist im Langzeitverlauf der endoskopischen Therapie überlegen.“ (Empfehlung 12.4.1)
- „Pankreasgangstenosen, die durch eine Abflussbehinderung des Pankreassekrets Schmerzen verursachen, rezidivierende Krankheitsschübe induzieren, eine Pseudozyste oder Fistel unterhalten oder andere Komplikati-

onen verursachen, sollten behandelt werden.

Initial kann eine endoskopische Dilatation und Stenteinlage zur Therapie erfolgen.

In der Subgruppe von Patienten mit chronischer Pankreatitis und Schmerzen ohne vorherige Opiattherapie, einem Pankreasgang mit einem Durchmesser von mehr als 5 mm sollte primär eine operative Therapie erfolgen.“ (Empfehlung 12.4.2)

- „Eine endoskopische Stentimplantation in den Pankreasgang sollte erfolgen, wenn symptomatische Pankreasgangsteine oder eine papillennahe Stenose im Pankreasgang zu einer Abflussbehinderung führen. Für die notwendige Dauer einer Stenttherapie nach erreichter Schmerzfreiheit können keine generellen Empfehlungen abgegeben werden.“ (Empfehlung 12.4.3)
- „Bei Kontraindikationen für eine operative Therapie kann zur Schmerztherapie auch die Einlage eines vollständig beschichteten Metallstents in den Ductus wirsungianus erfolgen.“ (Empfehlung 12.4.4)
- „Einzelne Pankreasgangsteine, die durch eine Abflussbehinderung des Pankreassekrets Schmerzen verursachen, rezidivierende Krankheitsschübe induzieren, eine Pseudozyste oder Fistel unterhalten oder andere Komplikationen verursachen, können mittels ESWL, pancreaticoscopischer elektrohydraulischer Lithotripsie oder Laserlithotripsie behandelt werden.“ (Empfehlung 12.4.5)

Therapie von Gallengangstenosen

Gallengangstenosen treten bei der chronischen Pankreatitis in 3–46 % der Fälle auf, können sich aber in 20–50 % der Fälle auch spontan innerhalb eines Monats wieder zurückbilden [18]. Da bei etwa 7 % der unbehandelten Patienten eine sekundär sklerosierende Cholangitis auftritt, sollte eine Cholestase, die mehr als 4 Wochen andauert, therapiert werden [19]. Die Therapie von Gallengangstenosen bei chronischer Pankreatitis war lange die Domäne der Chirurgie. Dies ist nach wie vor zutreffend für Patienten mit starken Schmerzen, Malignitätsverdacht, einer kalzifizie-

renden Pankreatitis (■ Abb. 1) oder zusätzlichen Komplikationen einer chronischen Pankreatitis. Jedoch konnten die Ergebnisse der endoskopischen Therapie in den letzten Jahren durch den zunehmenden Einsatz gecoverter selbstexpandierender Metallstents (FCSEMS) signifikant verbessert werden. In einer großen Metaanalyse von insgesamt 1298 Patienten mit benignen Gallengangstenosen, die mit FCSEMS versorgt wurden, konnte bei 83 % ein dauerhafter Therapieerfolg mit vollständigem Rückgang der Gallengangstenose erreicht werden [20]. Alternativ zu den FCSEMS können auch multiple Plastikstents eingesetzt werden, was sich als vergleichbar effektiv, allerdings auch als zeitintensiver herausgestellt hat [21]. Zeigt eine Stenttherapie allerdings innerhalb eines Jahres keinen Erfolg, muss davon ausgegangen werden, dass eine weitere Stenttherapie keinen zusätzlichen Effekt mehr erzielen kann [22]. Nach einem erfolglosen endoskopischen Versuch soll die Therapie der Gallengangstenose operativ erfolgen. Sehr schlechte Langzeitergebnisse zeigten sich in einer prospektiven Studie zur Stentversorgung bei distalen Gallengangstenosen im Rahmen kalzifizierender Pankreatitiden [23]. Da in dieser Subgruppe ein langfristiger Therapieerfolg in nur 9 % der Fälle erreicht werden konnte, wird hier die operative Intervention eindeutig bevorzugt.

» Die Indikationen für die endoskopische vs. operative Therapie der Gallengangstenose sind klar definiert

Damit sind die Indikationen für ein endoskopisches vs. operatives Verfahren zur Therapie der Gallengangstenose eigentlich klar definiert. Wie auch bei anderen Indikationen sollten jedoch auch hier das Alter, der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten der Patienten sowie die zu erwartende Morbidität und Mortalität des geplanten Verfahrens in die Entscheidung eingezogen werden. Letztlich wird für jeden Patienten eine individualisierte Entscheidung getroffen. In der S3-Leitlinie spiegelt sich diese Evidenz in den folgenden Aussagen wider:

- „Verursacht eine chronische Pankreatitis eine distale Gallengangstenose mit Cholestase oder Ikterus über

mehr als 4 Wochen, sollte eine endoskopische Stentbehandlung oder operative Behandlung erfolgen.“ (Empfehlung 12.5.2)

- „Eine endoskopische Therapie bei distaler Gallenwegstenose bei chronischer Pankreatitis sollte nicht länger als 12 Monate erfolgen. Wenn Plastikstents genutzt werden sollte spätestens alle 3 Monate ein Stentwechsel erfolgen.“ (Empfehlung 12.5.4)
- „Die Therapie einer chronischen Gallengangstenose nach erfolglosem endoskopischen Therapieversuch soll operativ erfolgen.“ (Empfehlung 12.5.5)
- „Je relevanter ein nachhaltiges Therapieergebnis nach einem einmaligen Eingriff, je länger die statistische und individuelle Lebenserwartung eines Patienten, je besser sein Allgemeinzustand und je niedriger die zu erwartende Morbidität und Letalität eines Pankreas-resezierenden Eingriffs, desto eher sollte ein operatives Vorgehen gewählt werden. Je geringer die statistische und individuelle Lebenserwartung eines Patienten, je höher die Komorbidität und je schwieriger die absehbare technische Durchführbarkeit einer Operation (z. B. ausgeprägte Umgehungskreisläufe bei portaler Hypertension), desto eher sollte eine endoskopische Behandlung einem Pankreas-resezierenden Eingriff vorgezogen werden.“ (Empfehlung 12.5.7)

Fazit für die Praxis

- Die chronische Pankreatitis ist eine komplexe Erkrankung, die eine differenzierte und interdisziplinäre Diagnostik und Therapie erfordert.
- Nach jahrzehntelang kontroversen Diskussionen der Verfechter einer konservativ endoskopischen Therapie mit den Vertretern operativer Verfahren sind die Aufgaben heute relativ eindeutig und indikationsabhängig verteilt.
- Während die Chirurgie ihre Stärken in der Behandlung von pankreatischem Schmerz, distal gelegenen Pankreasgangsteinen sowie symptomatischen Pankreasgangstenosen hat, wird die Endoskopie vorrangig zur Behandlung von Pankreaspseudozysten, einzelnen proximal gelegenen Pankreasgangsteinen sowie benignen Gallengangstenosen eingesetzt.
- Somit sind sowohl die Chirurgie als auch die Endoskopie entscheidende Bausteine in der Behandlung der chronischen Pan-

Hier steht eine Anzeige.



kremitis, die dementsprechend möglichst immer in einem erfahrenen interdisziplinären Team an einem Zentrum erfolgen sollte.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Jens Werner

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Klinikum der Universität München, LMU München Marchionistr. 15, 81377 München, Deutschland
jens.werner@med.uni-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J.G. D'Haese, G. Beyer, J. Werner und J. Mayerle geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Beyer G, Hoffmeister A, Michl P, Gress TM, Huber W, Algül H, Neesse A, Meining A, Seufferlein T, Rosendahl J, Kahl S, Keller J, Werner J, Friess H, Bufler P, Lohr JM, Schneider A, Lynen P, Esposito I, Grenacher L, Mössner J, Lerch M, Mayerle J (2021) S3 Leitlinie Pankreatitis – Konsultationsfassung Juli 2021. AWMF Registernummer 021-003 (<https://www.dgvs.de/wissen/leitlinien/leitlinien-dgvs/chronische-pankreatitis/>)
- Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Büchler MW, Bufler P, Dathe K, Friess H, Fölsch U, Izbicki J, Kahl S, Klar E, Keller J, Knoefel WT, Layer P, Lohr M, Meier R, Riemann JF, Rünzi M, Schmid RM, Schreyer A, Tribl B, Werner J, Witt H, Mössner J, Lerch MM (2012) Chronic Pancreatitis: S3-Consensus Guidelines on Definition, Etiology, Diagnosis and Management. German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). AWMF online. 2012;AWMF Register Nr. 021/003
- Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J (2020) Chronic pancreatitis. *Lancet* 396(10249):499–512
- Drewes AM, Olesen AE, Farmer AD, Szigethy E, Rebours V, Olesen SS (2020) Gastrointestinal pain. *Nat Rev Dis Primers* 6(1):1
- D'Haese JG, Hartel M, Demir IE, Hinz U, Bergmann F, Buchler MW, Friess H, Ceyhan GO (2014) Pain sensation in pancreatic diseases is not uniform: The different facets of pancreatic pain. *World J Gastroenterol* 20(27):9154–9161
- Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, Garg PK, van Gooor H, Halloran C, Isaji S, Neoptolemos JP, Olesen SS, Palermo T, Pasricha PJ, Sheel A, Shimosegawa T, Szigethy E, Whitcomb DC, Yadav D (2017) Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 17(5):720–731
- Ceyhan GO, Bergmann F, Kadihasanoglu M, Altintas B, Demir IE, Hinz U, Müller MW, Giese T, Büchler MW, Giese NA, Friess H (2009) Pancreatic

Conservative or surgical treatment of chronic pancreatitis?

The cardinal symptom of chronic pancreatitis is severe belt-like upper abdominal pain, which requires immediate and adequate treatment. Furthermore, advanced stage chronic pancreatitis is often associated with complications, such as pancreatic pseudocysts, pancreatic duct stones and stenosis as well as biliary stenosis. The various endoscopic and surgical treatment options for chronic pancreatitis patients have been controversially discussed for decades. The new German S3 guidelines on pancreatitis now clearly define the best treatment options depending on the indications for treatment. For the treatment of pain in chronic pancreatitis it has been known for a long time that a surgical intervention is superior to endoscopic intervention concerning long-term pain relief. The recently published ESCAPE study has further underlined this by showing that early surgical intervention was superior to a step-up approach with initial endoscopic treatment. For the treatment of pancreatic pain, an initial endoscopic treatment attempt is therefore justified for short-term pain relief but in the midterm and long term, surgical intervention is the treatment of choice. In contrast, pancreatic pseudocysts, solitary proximally situated pancreatic duct stones and benign biliary strictures (except in calcifying pancreatitis) can nowadays generally be managed endoscopically. For distal pancreatic duct stones and symptomatic pancreatic duct stenosis surgical treatment is again the method of choice. This review article discusses these indication-related procedures in detail and explains them in relation to the recently published S3 guidelines on pancreatitis of the German Society for Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS).

Keywords

Endoscopy · Pain management · Pancreatic pseudocyst · Pancreatic duct stone · Constriction, pathologic, bile duct

- neuropathy and neuropathic pain—a comprehensive pathomorphological study of 546 cases. *Gastroenterology* 136(1):177–186e1
- Dite P, Ruzicka M, Zboril V, Novotny I (2003) A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 35(7):553–558
 - Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Stoker J, Lameris JS, Dijkgraaf MG, Huijbregtse K, Bruno MJ (2007) Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *n Engl J Med* 356(7):676–684
 - Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Fockens P, Kuipers EJ, Pereira SP, Wonderling D, Dijkgraaf MG, Bruno MJ (2011) Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 141(5):1690–1695
 - Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, Fockens P, Poley JW, Ali UA, Bollen TL, Busch OR, Dejong CH, van Duijvendijk P, van Dulleman HM, van Eijck CH, van Gooor H, Hadithi M, Haveman JW, Keulemans Y, Nieuwenhuijs VB, Poen AC, Rauws EA, Tan AC, Thijs W, Timmer R, Witteman BJ, Besselink MG, van Hooft JE, van Santvoort HC, Dijkgraaf MG, Boermeester MA (2020) Effect of early surgery vs endoscopy-first approach on pain in patients with chronic Pancreatitis: the ESCAPE randomized clinical trial. *JAMA* 323(3):237–247
 - Jiang TA, Xie LT (2018) Algorithm for the multidisciplinary management of hemorrhage in EUS-guided drainage for pancreatic fluid collections. *World J Clin Cases* 6(10):308–321
 - van Huijgevoort NCM, Veld J, Fockens P, Besselink MG, Boermeester MA, Arvanitakis M, van Hooft JE (2020) Success of extracorporeal shock wave lithotripsy and ERCP in symptomatic pancreatic duct stones: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 8(8):E1070–E1085
 - Saghir SM, Mashiana HS, Mohan BP, Dhindsa BS, Dhaliwal A, Chandan S, Bhogal N, Bhat I, Singh S, Adler DG (2020) Efficacy of pancreatoscopy for pancreatic duct stones: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 26(34):5207–5219
 - Hao L, Liu Y, Wang T, Guo HL, Wang D, Bi YW, Xin L, He L, Lin JH, Zhang D, Zeng XP, Zou WB, Chen H, Xie T, Li BR, Cong ZJ, Wang LS, Liao Z, Xu ZL, Li ZS, Hu LH (2019) Extracorporeal shock wave lithotripsy is safe and effective for geriatric patients with chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 34(2):466–473
 - Bekkali NL, Murray S, Johnson GJ, Bandula S, Amin Z, Chapman MH, Pereira SP, Webster GJ (2017) Pancreatoscopy-directed electrohydraulic lithotripsy for pancreatic ductal stones in painful chronic Pancreatitis using spyglass. *Pancreas* 46(4):528–530
 - Ang TL (2017) Chronic pancreatitis with pancreatic duct stricture and calculi treated by fully covered self-expandable metal stent placement and intraductal pancreatoscopy-guided laser lithotripsy. *Endoscopy* 49(6):E145–E146
 - Abdallah AA, Krige JE, Bormann PC (2007) Biliary tract obstruction in chronic pancreatitis. *HPB* 9(6):421–428
 - Frey CF, Suzuki M, Isaji S (1990) Treatment of chronic pancreatitis complicated by obstruction of the common bile duct or duodenum. *World J Surg* 14(1):59–69
 - Khan MA, Baron TH, Kamal F, Ali B, Nollan R, Ismail MK, Tombazzi C, Artifon ELA, Repici A, Khashab MA (2017) Efficacy of self-expandable metal stents in management of benign biliary

- strictures and comparison with multiple plastic stents: a meta-analysis. *Endoscopy* 49(7):682–694
21. Haapamaki C, Kylanpaa L, Udd M, Lindstrom O, Gronroos J, Saarela A, Mustonen H, Halttunen J (2015) Randomized multicenter study of multiple plastic stents vs. covered self-expandable metallic stent in the treatment of biliary stricture in chronic pancreatitis. *Endoscopy* 47(7):605–610
 22. Cahen DL, van Berkel AM, Oskam D, Rauws EA, Weverling GJ, Huibregtse K, Bruno MJ (2005) Long-term results of endoscopic drainage of common bile duct strictures in chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17(1):103–108
 23. Kahl S, Zimmermann S, Genz I, Glasbrenner B, Pross M, Schulz HU, Mc Namara D, Schmidt U, Malfertheiner P (2003) Risk factors for failure of endoscopic stenting of biliary strictures in chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 98(11):2448–2453



© Michael Setzpfandt

Galenus-von-Pergamon-Preis 2021 - die Kandidaten Leqvio® – erste siRNA zur Hypercholesterinämie-Behandlung

Inclisiran (Leqvio®) von Novartis ist die bisher einzige small interfering RNA zur Hypercholesterinämie-Behandlung. Dieser Kandidat für den diesjährigen Galenus-von-Pergamon-Preis induziert eine starke und anhaltende Senkung von LDL-Cholesterin und muss in der Dauertherapie nur einmal alle sechs Monate subkutan appliziert werden.

LDL-Cholesterin (LDL-C) ist der wichtigste Treiber von atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD), den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Je tiefer die LDL-C-Spiegel gesenkt werden, desto ausgeprägter ist der günstige Effekt. Im Versorgungsalltag erreichen jedoch die meisten Risikopatienten trotz optimierter oraler Therapie nicht die in den Leitlinien empfohlenen LDL-C-Zielwerte.

Dauertherapie: Gabe alle sechs Monate

Inclisiran (Leqvio®) ist eine doppelsträngige kleine interferierende (small interfering) Ribonukleinsäure (siRNA). Sie hemmt die Bildung des Enzyms Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK9), das eine Schlüsselrolle im Cholesterinstoffwechsel spielt. Inclisiran wird nach einer initialen Dosis und einer weiteren Dosis nach drei Monaten dann in der Dauertherapie nur alle sechs Monate subkutan injiziert.

Inclisiran wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet, in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierten Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden

Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder mit Kontraindikation für ein Statin. Eine gepoolte Analyse der drei zulassungsrelevanten Studien ORION-9, -10 und -11 zeigte eine signifikante Senkung des LDL-C-Spiegels: Mit der siRNA erreichten nach 17 Monaten 68 % der Patienten einen LDL-C-Wert von 70 mg/dl und 52 % einen LDL-C-Wert von 50 mg/dl. Dabei war die LDL-C-Senkung konsistent über alle Subgruppen hinweg. Darüber hinaus wurde die Reduktion von PCSK9, Apolipoprotein B, Nicht-HDL-C und Lipoprotein(a) dokumentiert. Als einzige mit Inclisiran assoziierte unerwünschte Wirkungen traten leichte bis mäßige Reaktionen an der Injektionsstelle auf, die ohne Folgeschäden wieder abklangen.

Infos zum Preis

Mit dem Galenus-von-Pergamon-Preis Deutschland werden seit 1985 jedes Jahr herausragende Arzneimittel-Innovationen ausgezeichnet, die in Deutschland auf den Markt gebracht worden sind. Ziel des von der Springer Medizin Verlag GmbH gestifteten Preises ist es, die pharmakologische Forschung für innovative Arzneimittel zu fördern. Vergeben wird der Galenus-von-Pergamon-Preis in den Kategorien „Primary Care“, „Specialist Care“ und „Orphan Drugs“. Über die Zuerkennung entscheidet eine unabhängige Expertenjury. Die Verleihung findet am 21. Oktober 2021 im Rahmen eines Festaktes in Berlin statt. (kw)