Artikel online veröffentlicht: 09.03.2022

Thieme

S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)[1]

September 2021 – AWMF Registernummer 021-003

Autoren

Georg Beyer[1*], Albrecht Hoffmeister[2*], Patrick Michl[3], Thomas Mathias Gress[4], Wolfgang Huber[5], Hana Algül[5], Albrecht Neesse[6], Alexander Meining[7], Thomas W. Seufferlein[8], Jonas Rosendahl[3], Stefan Kahl[9], Jutta Keller[10], Jens Werner[11], Helmut Friess[12], Philip Bufler[13], Matthias J. Löhr[14], Alexander Schneider[15], Petra Lynen Jansen[16], Irene Esposito[17], Lars Grenacher[18], Joachim Mössner[2], Markus M. Lerch[19, 20#], Julia Mayerle[1#]

Collaborators:

A. Aghdassi, M. Anlauf, A. Arlt, M. Bockhorn, M. W. Büchler, G. de Heer, I. E Demir, U. Denzer, J. D'Haese, M. Diener, C. Dietrich, J. E. Dominguez-Munoz, B. Gloor, L. Grenacher, J. Grothaus, C. Gubler, F. Gundling, T. Hackert, W. Hartwig, M. Hirth, M. Hocke, B. Hübenthal, T. Keck, S. Klabunde, J. Kleeff, A. Kleger, G. J Krejs, J. Kühn, J. Menzel, E. Muhl, H. Neuendorf, J. Ockenga, R. Pfützer, V. Phillip, D. Prey, J. W. Rey, T. Rösch, R. M. Schmid, A. Schmidt-Choudhury, M. Seidensticker, H. Seifert, P. Simon, J. Siveke, S. S. Stecher, O. Strobel, F. Tacke, W. Uhl, G. von Figura, D. von Schweinitz, G. Weitz, J. Weitz, H. Witt

Institute

1 Medizinische Klinik und Poliklinik II, LMU Klinikum, Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland
2 Bereich Gastroenterologie, Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie Pneumologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Deutschland
3 Universitätsklinik u. Poliklinik Innere Medizin I mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Universitätsklinikum Halle, Deutschland
4 Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Deutschland
5 Comprehensive Cancer Center München TUM, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland
6 Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie, Universitätsmedizin Göttingen, Deutschland
7 Medizinische Klinik und Poliklinik II Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Würzburg, Deutschland
8 Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Ulm, Deutschland
9 Klinik für Innere Medizin m. Schwerpkt. Gastro./Hämat./Onko./Nephro., DRK Kliniken Berlin Köpenick, Deutschland
10 Medizinische Klinik, Israelitisches Krankenhaus, Hamburg, Deutschland
11 Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum München, Deutschland
12 Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Klinikum rechts der Isar, München, Deutschland
13 Klinik für Pädiatrie m. S. Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin, Charité Campus Virchow-Klinikum – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland
14 Department of Gastroenterology, Karolinska, Universitetssjukhuset, Stockholm, Schweden
15 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Klinikum Bad Hersfeld, Deutschland
16 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Berlin, Deutschland
17 Pathologisches Institut, Heinrich-Heine-Universität und Universitätsklinikum Duesseldorf, Duesseldorf, Deutschland
18 Conradia Radiologie München Schwabing, München, Deutschland
19 Klinik für Innere Medizin A, Universitätsmedizin Greifswald, Deutschland
20 Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, Deutschland

Schlüsselwörter

akute Pankreatitis, chronische Pankreatitis, Schmerztherapie, Diagnose, Therapie, Epidemiologie, Klassifizierung, Autoimmune Pankreatitis

eingereicht 15.10.2021
akzeptiert 10.01.2022

1 Diese Leitlinie möchten wir Herrn Professor Wolfgang Huber widmen – einem Pankreatologen mit Herzblut, der uns viel zu früh verlassen hat.

* beide Autoren teilen sich die Erstautorenschaft

\# beide Autoren teilen sich die Letztautorenschaft

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Bibliografie
Z Gastroenterol 2022; 60: 419–521
DOI 10.1055/a-1735-3864
ISSN 0044-2771
© 2022. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Julia Mayerle
LMU Klinikum, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
Campus Innenstadt/Großhadern, Marchioninistrasse 15,
81337 München, Deutschland
Tel.: +49/89/4 40 07 23 90
Fax: +49/89/4 40 07 88 87
Julia.Mayerle@med.uni-muenchen.de, www.lmu-klinikum.de

Inhaltsverzeichnis | **Seite**

Abkürzungen		421
1.	Informationen zur Leitlinie	421
2.	Methodologisches Vorgehen	424
2.1	Grundlagen der Methodik	424
3.	Externe Begutachtung und Verabschiedung	425
4.	Verbreitung und Implementierung	426
Redaktioneller Hinweis		427
Besonderer Hinweis		427
1.	Kapitel: Definition und Ätiologie der akuten Pankreatitis	427
2.	Schweregradeinschätzung einer akuten Pankreatitis	431
3.	Bildgebung bei akuter Pankreatitis	435
4.	Volumen- und Schmerztherapie, Intensivmedizinische Therapie bei akuter Pankreatitis	438
5.	Antibiotika, Probiotika und Ernährung bei akuter Pankreatitis (Prävention und Therapie infektiöser Komplikationen)	442
6.	Akute biliäre Pankreatitis und Therapie biliärer Komplikationen	445
7.	Indikation, Zeitpunkt und Therapieverfahren bei infizierter Nekrose	448
8.	Verlaufskontrolle nach akuter Pankreatitis	452
9.	Definition, Epidemiologie und Ätiologie der chronischen Pankreatitis	456
9.1.	Definition	456
10.	Diagnostik (Funktionstests, Bildgebung, Klassifikation) bei chronischer Pankreatitis	459
10.3.	Funktionstests	459
10.4.	Bildgebung	461
10.5.	Klassifikation	462
11.	Medikamentöse Therapie der chronischen Pankreatitis	464
11.1.	Akuter Schub	464
11.2.	Schmerztherapie	464
11.3.	Enzymsubstitution bei chronischer Pankreatitis	467
11.4.	Ernährung	470

Inhaltsverzeichnis | **Seite**

12.	Endoskopische und interventionelle Therapie	471
12.1.	Indikationsstellung	471
12.2.	Therapie von Pseudozysten	473
12.3.	Therapie von Pseudoaneurysmen	476
12.4.	Therapie von Pankreasgangveränderungen und Pankreasgangsteinen bei chronischer Pankreatitis	477
12.5.	Endoskopische Therapie von Gallengangsstenosen bei chronischer Pankreatitis	479
13.	Indikationsstellung und chirurgische Therapie bei chronischer Pankreatitis	480
14.	Überwachung und Verlaufskontrolle	484
15.	Diagnostik und Therapie der chronischen Pankreatitis im Kindesalter	486
15.2.	Klinisches Bild der Pankreatitis bei Kindern und Jugendlichen	486
15.3.	Ätiologie und Häufigkeitsverteilung der Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter	486
15.4.	Komplikationen der Pankreatitis bei Kindern und Jugendlichen	487
15.5.	Labordiagnostik bei V. a. Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter	487
15.6.	Bildgebende Diagnostik bei Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter	488
15.7.	Genetische Diagnostik bei Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter	489
15.8.	Spezifische Diagnostik zum Ausschluss einer zystischen Fibrose bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Pankreatitis	489
15.9.	Supportive Therapiemaßnahmen bei Kindern und Jugendlichen im akuten Schub einer Pankreatitis	490
15.10.	Endoskopisch-interventionelle Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit Pankreatitis	490
15.11.	Operative Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit Pankreatitis	490
15.12.	Schmerztherapie der chronischen Pankreatitis bei Kindern und Jugendlichen	490
15.13.	Ernährung bei Kindern im akuten Schub einer Pankreatitis	491

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Inhaltsverzeichnis		Seite
15.15.	Indikation zur oralen Enzymsubstitution bei Kindern und Jugendlichen mit Pankreatitis	491
15.16.	Langzeit-Überwachung von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Pankreatitis	492
16.	Autoimmune Pankreatitis	492
16.1.	Definition und Diagnosekriterien der autoimmunen Pankreatitis	492
16.2.	Therapie der autoimmunen Pankreatitis	497
16.3.	Verlaufskontrolle bei autoimmuner Pankreatitis	499
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis		499
Literatur		500

ABKÜRZUNGEN

AIP	Autoimmune Pankreatitis
ALT	Alanin Aminotransferase
AP	Akute Pankreatitis
APA	American Pancreatic Association
BMI	Body Mass Index
BUN	Blood Urea Nitrogen
CCK	Cholezystokinin
CEUS	KM-verstärkter Ultraschall
CF	Zystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (Chloridkanal)
CI	Konfidenzintervall
CMV	Zytomegalievirus
COPD	Chronic Obstructive Lung Disease, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CP	Chronische Pankreatitis
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CTSI	CT Severity Index
DBC	Determinanten-basierten Klassifikation
DEPKR	Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion
DHC	Ductus hepatocholedochus
DM	Diabetes mellitus
ERCP	Endoskopische-Retrograde Cholangio-Pankreatikografie
ESWL	Extrakorporale Stoßwellenlithotrypsie
EUS	Endosonografie
EVLW/ELWI	Extravaskuläres Lungenwasser
fcSEMS	fully covered self-expanding metal stent
FE-1	Fäkale Elastase 1
FNP	Feinnadelpunktion
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
GenDG	Gendiagnostikgesetzt
GLP1	Glucagon Like Peptide 1
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin A1
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HSV	Herpes Simplex Virus
HZW	Herzzeitvolumen
IAP	International Associatioin of Pancreatology
ICDC	International Consensus Diagnostic Criteria
IDCP	idiopathic duct-centric pancreatitis
IgG4-RD	IgG4-related disease
IRC	immune-related cholangitis
KM	Kontrastmittel
LAMS	Lumen-Apposing-Metal-Stents
LAR	Long acting release
LPSP	lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis
MCTSI	Modifizierter CTSI
MRT/MRCP	Magnetresonanztomografie/MR Cholangio-pankreatikografie
OR	Odds Ratio
PEI	Exokrine Pankreasinsuffizienz
PET-CT	Positronen-Emissions-CT
pHTP	Primärer Hyperparathyreodismus
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
RAC	Revidierte Atlanta-Klassifikation
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SNPs	single nucleotide polymorphisms
SOFA	Sequential Assessment of Organ Failure
SSV	Schlagvolumenvariation
TPN	Totale Parenterale Ernährung
ULN	Upper Limit of Normal
USSI	Ultraschall Severity Index
VZV	Varizella-Zoster-Virus
ZVD	Zentralvenöser Druck

1. Informationen zur Leitlinie

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Geltungsbereich und Zweck

Seit der Formulierung der S3-Leitlinie zur chronischen Pankreatitis und Verabschiedung der internationalen Leitlinie der IAP/APA zur akuten Pankreatitis [1, 2] hat sich das Verständnis von Grundlagen, Epidemiologie, Diagnostik, Behandlung und Prävention von Folgeschäden der akuten und chronischen Pankreatitis wesentlich weiterentwickelt. Verantwortlich hierfür sind Fortschritte im Verständnis von Pathomechanismen, eine steigende Anzahl von validen epidemiologischen Beobachtungen und hochwertigen Therapiestudien.

Diese Leitlinie umfasst erstmals die akute wie auch die chronische Pankreatitis, um so Übergänge der beiden ehemals getrennt wahrgenommenen Krankheitsbilder gemäß einem neuen Krankheitsverständnis deutlich zu machen [3]. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind jedoch die Inhalte zu akuter und chronischer Pankreatitis in jeweils 8 separate Kapitel unterteilt.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Da sich die Definition, Diagnostik und Therapie des akuten Schubes der chronischen Pankreatitis nach heutiger Kenntnis nicht von der akuten Pankreatitis ohne bekannte chronische Komponente unterscheidet, wurde dieses Kapitel der Vorgängerleitlinie zur chronischen Pankreatitis gestrichen und es wird auf die Kapitel zur akuten Pankreatitis verwiesen.

Die Leitlinie umfasst des Weiteren erstmals auch die autoimmune Pankreatitis, orientierend an den gerade veröffentlichten Europäischen Leitlinien [4].

Zielorientierung der Leitlinie

Ziel dieser Leitlinie ist es, den aktuellen Kenntnisstand zu Definition, Ätiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge aller Formen der akuten und chronischen Pankreatitis unter Einbeziehung der Vorgängerleitlinien zusammenzufassen, ggf. neu zu bewerten und in praxisrelevante Empfehlungen zu übertragen. Die Leitlinie dient der evidenzbasierten Fort- und Weiterbildung und soll auf dieser Basis eine Verbesserung der medizinischen Versorgung der betroffenen Patientinnen und Patienten erreichen.

Versorgungsbereich

Die Leitlinie gilt sowohl für die ambulante als auch die stationäre medizinische Versorgung und behandelt die Diagnostik und Therapie in der hausärztlichen und der spezialfachärztlichen Versorgung.

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an Internisten, Gastroenterologen, Chirurgen, Radiologen und Pathologen, Intensivmediziner und Ernährungsmediziner und dient zur Information für Infektiologen, Betroffene und Angehörige und Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger). Die Leitlinie soll der Entscheidungsfindung hinsichtlich diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen dienen. Jedoch muss grundsätzlich bei jedem Patienten die Situation der Erkrankung individuell betrachtet und unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes die weitere Vorgehensweise festgelegt werden. Ein Abweichen von den Empfehlungen der Leitlinie ist im konkreten Fall möglich.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitlinie wurde federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erstellt, die als Koordinatoren Frau Julia Mayerle, München und Herrn Markus M. Lerch, Greifswald beauftragte. Methodisch verantwortlich waren Frau Petra Lynen Jansen und Frau Pia Lorenz, DGVS Geschäftsstelle, Berlin. Frau Nothacker, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Berlin, stand zur methodischen Beratung zur Seite und moderierte als neutrale Leitlinienexpertin gemeinsam mit Frau PD Dr. Lynen die Konsensuskonferenz. Torsten Karge stand für das Leitlinienportal zur Verfügung.

Das Leitlinienvorhaben wurde in der Zeitschrift für Gastroenterologie ausgeschrieben und auf der Webseite der AWMF veröffentlicht, sodass weitere Fachgesellschaften/Vertreter sich zur Mitarbeit melden konnten. Die für das Fachgebiet relevanten Fachgesellschaften und Patientengruppen wurden angeschrieben und um die Nennung von Mandatsträgern gebeten.

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
  Christoph Dietrich, Michael Hocke, Josef Menzel
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
  Maximilian Bockhorn, Ihsan Ekin Demir, Jan G. D'Haese, Markus Diener, Helmut Friess, Thilo Hackert, Werner Hartwig, Tobias Keck, Jörg Kleeff, Oliver Strobel, Waldemar Uhl, Gunther Weitz, Jürgen Weitz, Jens Werner
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e. V. (DGCH)
  Markus W. Büchler, Jens Werner
- Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV)
  Ulrike Denzer
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)
  Johann Ockenga
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie/Bundesverband deutscher Pathologen e. V. (DGP/BDP)
  Martin Anlauf, Irene Esposito
- Deutsche Gesellschaft für Intensivmedizin (DIVI)
  Geraldine de Heer, Elke Muhl
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
  Julia Mayerle
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
  Lars Grenacher, Jens Peter Kühn, Max Seidensticker
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)
  Phillip Bufler, Anjona Schmidt-Choudhury, Heiko Witt
- Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH)
  Günter Josef Krejs
- Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG)
  Christoph Gubler
- Schweizerische Gesellschaft für Viszeralchirurgie (SGVC)
  Beat Gloor

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

- Arbeitskreis der Pankreatektomierten e. V. (AdP)
  Barbara Hübenthal, Horst Neuendorf, Dieter Prey
- Deutsche Pankreashilfe e. V.
  Steffen Klabunde

Bei der personellen Besetzung der einzelnen Arbeitsgruppen wurden die Fachkompetenz, eine interdisziplinäre Verteilung und der jeweilige Tätigkeitsbereich (niedergelassen und stationär) berücksichtigt (s. ▶ **Tab. 1**).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 1** Mitglieder der Leitliniengruppe.

AG1-AP: Definition, Epidemiologie, Diagnose, und Ätiologie	AG-Leiter	Patrick Michl (DGVS)
	AG-Mitglieder	Tobias Keck (DGAV) Peter Simon (DGVS)
AG2-AP: Schweregrade, Klassifikation und Vorhersage des Schweregrads	AG-Leiter	Thomas Gress (DGVS)
	AG-Mitglieder	Felix Gundling (DGVS) Geraldine de Heer (DIVI) Alexander Kleger (DGVS) Waldemar Uhl (DGAV) Guido von Figura (DGVS) Gunther Weitz (DGAV)
AG3-AP: Bildgebung bei akuter Pankreatitis	AG-Leiter	Albrecht Hoffmeister (DGVS)
	AG-Mitglieder	Christoph Dietrich (DEGUM) Johannes Grothaus (DGVS) Jens Peter Kühn (DRG) Johannes W. Rey (DGVS) Max Seidensticker (DRG)
AG4-AP: Volumen- und Schmerztherapie, Intensivmedizinische Therapie	AG-Leiter	Wolfgang Huber (DGVS)
	AG-Mitglieder	Alexander Arlt (DGVS) Elke Muhl (DIVI) Frank Tacke (DGVS)
AG5-AP: Antibiotika, Probiotika und Ernährung (Prävention infektiöser Komplikationen)	AG-Leiter	Hana Algül (DGVS)
	AG-Mitglieder	Ali Alexander Aghdassi (DGVS) Alexander Kleger (DGVS) Stephanie-Susanne Stecher (DGVS)
AG6-AP: Therapie biliärer Komplikationen inklusive Cholezystektomie	AG-Leiter	Albrecht Neeße (DGVS)
	AG-Mitglieder	Markus Diener (DGAV) Ulrike Denzer (DGE-BV) Werner Hartwig (DGAV) Veit Phillip (DGVS)
AG7-AP: Indikation, Zeitpunkt und Therapieverfahren bei infizierter Nekrose	AG-Leiter	Alexander Meining (DGVS)
	AG-Mitglieder	Jörg Kleeff (DGAV) Hans Seifert (DGVS)
AG8-AP: Verlaufskontrolle nach Pankreatitis	AG-Leiter	Thomas Seufferlein (DGVS)
	AG-Mitglieder	Georg Beyer (DGVS) Ihsan Ekin Demir (DGAV) Oliver Strobel (DGAV)
AG1-CP: Definition, Epidemiologie und Ätiologie	AG-Leiter	Jonas Rosendahl (DGVS)
	AG-Mitglieder	Barbara Hübenthal (AdP) Günter Josef Krejs (ÖGGH) Roland Pfützer (DGVS) Alexander Schneider (DGVS)
AG2-CP: Diagnostik (Klassifikation, Bildgebung, Funktionstests)	AG-Leiter	Stefan Kahl (DGVS) Joachim Mössner (DGVS)
	AG-Mitglied	Irene Esposito (DGPathologie/BDP) Christoph Gubler (SGG) J.- Matthias Löhr (DGVS) Josef Menzel (DEGUM)
AG3-CP: Medikamentöse Therapie (Schmerz, Ernährung, Enzymsubstitution, Diabetes)	AG-Leiter	Jutta Keller (DGVS)
	AG-Mitglied	J. Enrique Dominguez-Munoz (Experte) Steffen Klabunde (Dt. Pankreashilfe) Johann Ockenga (DGEM) Roland M. Schmid (DGVS)

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 1** (Fortsetzung)

AG4-CP: Indikationsstellung und Endoskopische/ Interventionelle Therapie	AG-Leiter	Julia Mayerle (DGVS, DGIM)
	AG-Mitglieder	Ulrike Denzer (DGE-BV) Michael Hocke (DEGUM) Dieter Prey (AdP) Jürgen Weitz (DGAV)
AG5-CP: Indikationsstellung und Chirurgische Therapie	AG-Leiter	Jens Werner (DGCH/DGAV)
	AG-Mitglied	Maximilian Bockhorn (DGAV) Markus W. Büchler (DGCH) Jan G. D'Haese (DGAV) Thilo Hackert (DGAV) Horst Neuendorf (AdP)
AG6-CP: Überwachung und Verlaufskontrolle	AG-Leiter	Helmut Friess (DGAV)
	AG-Mitglieder	Martin Anlauf (DGPathologie/BDP) Beat Gloor (SGVC) Jens Siveke (DGVS)
AG7-CP: Diagnostik und Therapie im Kindesalter	AG-Leiter	Phillip Bufler (GPGE)
	AG-Mitglieder	Anjona Schmidt-Choudhury (GPGE) Dietrich von Schweinitz (DGKCH) Heiko Witt (GPGE)
AG8-CP: Autoimmune Pankreatitis	AG-Leiter	J.- Matthias Löhr (DGVS) Alexander Schneider (DGVS)
	AG-Mitglieder	Irene Esposito (DGPathologie/BDP) Lars Grenacher (DRG) Michael Hirth (DGVS) Alexander Kleger (DGVS) Albrecht Neeße (DGVS) Jonas Rosendahl (DGVS)
Patientenvertretung		Barbara Hübenthal (AdP) Horst Neuendorf (AdP) Dieter Prey (AdP) Steffen Klabunde (Dt. Pankreashilfe)
Methodik		Petra Lynen Jansen (DGVS)
Methodische Unterstützung		Pia Lorenz (DGVS) Monika Nothacker (AWMF) Torsten Karge (CGS-Leitlinien-Plattform)

2. Methodologisches Vorgehen

Das methodologische Vorgehen ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. unter https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-dgvs frei verfügbar.

2.1. Grundlagen der Methodik

Schema der Evidenzbewertung

Die Literaturbewertung wurde nach der Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011 durchgeführt (s. ▶ **Tab. 2**) [5]. Die Details zur Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz sind unter 2.2 Literaturrecherche dargestellt.

Schema der Empfehlungsgraduierung

Bei der Überführung der Evidenzstärke in die Empfehlungsstärke konnte der Empfehlungsgrad gegenüber dem Evidenzgrad auf- oder abgewertet werden. Gründe hierfür können zum Beispiel sein die fehlende Konsistenz der Studienergebnisse, die Relevanz der Endpunkte und Effektstärken, das Nutzen-Risikoverhältnis, die Patientenpräferenz oder die Umsetzbarkeit. Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte außerdem über die Formulierung soll, sollte, kann (▶ **Tab. 3**).

Die Konsensstärke wurde gemäß ▶ **Tab. 4** festgelegt.

Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Expertenkonsens

Als Expertenkonsens werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine systematische Recherche nach Literatur durchgeführt wur-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 2** Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence [5].

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial**	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or *n*-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, *n*of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or *n*-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non -randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653; * OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson.

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

de. Die Graduierung der Empfehlung ergibt sich ausschließlich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in ▶ **Tab. 3**.

Klug entscheiden

Empfehlungen, die mit „Klug entscheiden" gekennzeichnet sind, wurden für die „Klug entscheiden"-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin ausgewählt. Diese Empfehlungen sollen als konkrete Hilfestellung bei der Indikationsstellung zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dienen, um eine Unter- bzw. Überversorgung zu vermeiden. Weitere Informationen finden Sie unter https://www.klug-entscheiden.com/.

3. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Im Anschluss an den Peer-Review-Prozess wurde die vollständige Leitlinie von den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften von unabhängigen Experten begutachtet und verabschiedet. Durch die AWMF erfolgte eine externe formale Beurteilung. Darüber hinaus stand die Leitlinie im Juli 2021 für 3 Wochen als Konsultationsfassung für die Fachöffentlichkeit zur Kommentierung auf

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

der DGVS Website zur Verfügung. Über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Die Änderungsvorschläge sind im Leitlinienreport dargestellt.

Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte redaktionell unabhängig. Die DGVS finanzierte die Nutzung des Leitlinienportals, die Konsensuskonferenz und die Reisekosten. Eine finanzielle Beteiligung Dritter erfolgte nicht. Mandatsträger und Experten arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenkonflikten erklärten alle Teilnehmer ihre potenziellen Interessenkonflikte auf dem entsprechenden AWMF-Formular vor Beginn der Konsensuskonferenz. Die Interessenkonflikte wurden von den Koordinatoren der Leitlinie, von Frau Nothacker und Frau Lynen, zunächst auf thematischen Bezug zur Leitlinie gesichtet, und gemäß den AWMF-Kriterien als gering, moderat oder hoch bezüglich der individuellen Empfehlung kategorisiert. Der Vorschlag zum Management wurde zu Beginn der Konsensuskonferenz mit allen beteiligten Experten diskutiert, konsentiert und umgesetzt.

Hohe Interessenkonflikte mit Bezug zur Leitlinie bestehen bei keinem der Teilnehmer. Als moderat werden folgende Interessenkonflikte eingestuft:

- Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
- Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

Im Einzelnen wiesen folgende Personen moderate Konflikte auf:

Monitoring akute Pankreatitis:
Huber, W
Enzymersatztherapie der Pankreatitis:
Beyer, G
Keller, J
Lerch, M M
Mayerle, J
(Tacke, F → war bei der Konsensuskonferenz nicht anwesend)

Die Leitliniengruppe entschied einstimmig, dass die von dieser Einschätzung betroffenen Personen sich bei Abstimmungen über ausgewählte Empfehlungen, die von diesen Interessenkonflikten direkt berührt werden könnten, enthalten.

▶ **Tab. 3** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Empfehlungsgrad (nur S3)[1]	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	offen	kann

[1] Der Empfehlungsgrad sowie der Evidenzgrad werden nur bei evidenzbasierten Empfehlungen angegeben. Bei Expertenkonsensbasierten Empfehlungen erfolgt die Graduierung über soll/sollte/kann und über die in der Tabelle angegeben Beschreibung.

▶ **Tab. 4** Einteilung der Konsensstärke.

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	> 95
Konsens	> 75–95
Mehrheitliche Zustimmung	> 50–75
Kein Konsens	< 50

Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung wurden als geringfügig eingestuft und führten nicht zur Notwendigkeit einer Enthaltung.

Die Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde weiter auch durch die Durchführung systematischer Literaturrecherchen bei kritischen und besonders versorgungrelevanten Themen, die formale, zweistufige Konsensbildung, sowie die Erstellung der interdisziplinären Arbeitsgruppen reduziert. Darüber hinaus wurde bei knapp 80 % der Empfehlungen (179/226) ein „starker Konsens“ erreicht, was sich ebenfalls positiv auf die potentiellen Interessenkonflikte auswirkte.

Die Interessenerklärungen aller Experten sind im Leitlinienreport aufgeführt.

4. Verbreitung und Implementierung

Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird neben der Zeitschrift für Gastroenterologie bei AMBOSS und auf den Homepages der DGVS (www.dgvs.de) und der AWMF (www.awmf.de) veröffentlicht.

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit beträgt etwa 5 Jahre (April 2026). Die Überarbeitung wird durch den Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Die Steuergruppe der Leitlinie prüft jährlich den Aktualisierungsbedarf der Leitlinie. Als Ansprechpartner steht Ihnen Frau Lorenz (leitlinien@dgvs.de) von der DGVS Geschäftsstelle zur Verfügung.

Redaktioneller Hinweis

Geschlechtsneutrale Formulierung

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Dokument sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

Partizipative Entscheidungsfindung

Alle Empfehlungen der Leitlinie sind als Empfehlungen zu verstehen, die im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient und ggf. den Angehörigen getroffen werden und umzusetzen sind.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der DGVS mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1. Kapitel: Definition und Ätiologie der akuten Pankreatitis

Die akute Pankreatitis ist eine der häufigsten nicht malignen Aufnahmediagnosen in der Gastroenterologie und verzeichnet eine steigende Inzidenz [6, 7]. Während bei bis zu 80 % der Betroffenen ein milder Krankheitsverlauf zu erwarten ist, kann eine schwere akute Pankreatitis oft mit erheblicher Morbidität und einer Letalität von bis zu 50 % in Abhängigkeit vom Auftreten eines persistierenden Organversagens als Folge infizierter Nekrosen assoziiert sein [8].

Anstrebenswert ist daher die frühzeitige korrekte Diagnose einer akuten Pankreatitis und Abgrenzung von anderen Differenzialdiagnosen mit ähnlicher klinischer Präsentation und/oder Laborwertveränderungen, um sowohl eine notwendige Therapie nicht zu verzögern als auch unnötige Diagnostik oder Behandlung zu vermeiden.

1.1. Definitionen

Die folgenden Definitionen bilden die konzeptionelle Grundlage für alle weiteren Kapitel zur akuten Pankreatitis. Naturgemäß sind diese nicht Ergebnis der Auswertung wissenschaftlicher Studien, sondern im Expertenkreis konsentierte Festlegungen, um eine Basis für weitere Betrachtungen zu schaffen.

1.1.1. STATEMENT

Die akute Pankreatitis ist pathophysiologisch definiert als eine primär sterile Entzündung der Bauchspeicheldrüse, gekennzeichnet durch eine unphysiologische Enzymaktivierung, die zu einer Entzündungsreaktion mit Ödem, Gefäßschädigung und Zelluntergang führt.
Expertenkonsens, Konsens

Kommentar:

Die Definition der klinischen Diagnosekriterien ist unter Punkt 1.6.1. dargestellt.

1.1.2. STATEMENT

Die rezidivierende akute Pankreatitis ist definiert als 2 oder mehr Attacken einer akuten Pankreatitis unabhängig von ihrer Ätiologie, mit symptomfreien Intervallen ohne Hinweis für das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis.
Expertenkonsens, Starker Konsens

Kommentar:

Die Definition der rezidivierenden akuten Pankreatitis wird in Anlehnung an die internationalen Definitionen übernommen, um vergleichbare wissenschaftliche Untersuchungen zu ermöglichen [9–11]. Es existiert bislang keine Evidenz bzgl. der für die Diagnose erforderlichen Häufigkeit der Schübe und der Länge der Zeitintervalle zwischen den Schüben. Hier besteht Anlass für weiterführende Untersuchungen. Die Definition setzt voraus, dass es sich bei den Schüben jeweils um Pankreatitis-Schübe gleicher Ätiologie bzw. idiopathischer Genese handelt. Mehrere Schübe unterschiedlicher Ätiologie fallen nicht unter die Definition einer rezidivierenden akuten Pankreatitis. Ebenfalls nicht Evidenz-basiert sind die Kriterien, die erforderlich sind, um eine rezidivierende akute Pankreatitis von einer chronischen Pankreatitis zu unterscheiden

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

und letztere auszuschließen. Hier sind sowohl klinische als auch bildgebende Kriterien anzuführen: klinische Symptomfreiheit zwischen den Schüben ohne Hinweise für eine exokrine oder endokrine Insuffizienz sowie unauffällige Bildgebung mittels Sonografie, ggfs. einschließlich endoskopischem Ultraschall und Schnittbildgebung.

1.1.3. STATEMENT

Die asymptomatische Hyperlipasämie ist definiert als Erhöhung der Serum-Lipase auf mindestens das dreifache der oberen Norm in Abwesenheit von klinischen Symptomen und bildmorphologischen Kriterien für eine Pankreatitis.
Expertenkonsens, Konsens

Kommentar:

Die asymptomatische Hyperlipasämie, auch als benigne pankreatische Hyperenzymämie oder Gullo-Syndrom bekannt, ist bislang nur unscharf definiert, und ihre Ursachen sowie mögliche Konsequenzen sind unzureichend bekannt [12]. Nicht zuletzt aus regulatorischen Gründen, insbesondere hinsichtlich der Definition potenzieller Medikamentennebenwirkungen, besteht hier die Notwendigkeit einer Definition, auf deren Basis dann weiterführend Untersuchungen durchgeführt werden können. Bislang existiert keine Evidenz bzgl. des Ausmaßes der Lipase-Erhöhung, die für die Definition einer asymptomatischen Hyperlipasämie erforderlich ist. Auch für die bei asymptomatischer Lipase-Erhöhung indizierte Diagnostik gibt es wenig Daten [13]. Das Risiko, bei asymptomatischen Patienten mit unauffälligem MRT einen pathologischen Befund zu übersehen, scheint gering zu sein [14]. Die vorgeschlagene Definition lehnt sich an die Kriterien der „Adjudication Committees“ klinischer Studien an, um hier Vergleichbarkeit zu ermöglichen. In der Vergangenheit konnten genetische Varianten definiert werden, die zu einer Hyperlipasämie ohne Zeichen einer Pankreatitis führen. Die Beschreibung eines Krankheitswertes für diese Variationen steht aus [15].

1.2. Häufige Ursachen und Risikofaktoren der akuten Pankreatitis

Das möglichst frühzeitige Erkennen der Ätiopathogenese einer Pankreatitis ist für das therapeutische Vorgehen wegweisend und kann, z. B. bei Neoplasien oder der biliären Pankreatitis, entscheidende therapeutische Konsequenzen haben. Allerdings lässt sich bei etwa 15 % der Patienten keine Ursache finden (idiopathische Pankreatitis). Die Ätiologie der akuten (wie chronischen) Pankreatitis ist nicht selten multifaktoriell.

1.2.1. STATEMENT

Gallensteinleiden und Alkoholmissbrauch sind die häufigsten gesicherten Risikofaktoren für eine akute Pankreatitis.
Evidenzlevel 3, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Eine Vielzahl von Studien belegen beide Risikofaktoren als die wichtigsten Auslöser einer akuten Pankreatitis, die jeweils für 30–50 % der Fälle mit akuter Pankreatitis verantwortlich sind. Allerdings beträgt während einer 20–30-jährigen Beobachtungszeit das Risiko für eine biliäre Pankreatitis unter asymptomatischen Gallensteinträgern nicht mehr als 2 % und das Risiko für eine Alkohol-bedingte Pankreatitis bei Personen mit Alkoholmissbrauch nur 2–3 % [16, 17].

1.2.2. STATEMENT

Hypertriglyceridämie ist mit einem erhöhten Risiko für eine akute Pankreatitis vergesellschaftet.
Evidenzlevel 1, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Ca. 10 % der akuten Pankreatitiden sind mit einer Hypertriglyceridämie vergesellschaftet. Ätiologisch diskutiert wird eine Erhöhung der Blutviskosität mit lokaler Ischämie, alternativ auch eine direkte Toxizität der freien Fettsäuren, wie im Tiermodell belegt [18, 19]. Nach der Atlanta-Klassifikation ist für die Diagnose einer Triglycerid-induzierten akuten Pankreatitis ein Serum-Triglycerid-Spiegel von mindestens 1000 mg/dL erforderlich [20]. Epidemiologische Studien zeigen linear zu einem Anstieg der Triglyceride einen Anstieg der Rate an akuten Pankreatitiden [21]. Patienten mit hereditären Stoffwechseldefekten (Lipoproteinlipase-Defizienz, Hyperlipoproteinämien Typ I, IV, V nach Frederickson) weisen ein erhöhtes Pankreatitis-Risiko auf. Das Antisense-Oligonukleotid Volanesorsen senkt in einer randomisierten Studie die Triglycerid-Werte von Patienten mit familiärem Chylomikronämie-Syndrom deutlich und reduziert die Rate an Triglycerid-induzierten Pankreatitiden bei familiärer Chylomikronämie um ca. 30 % [22].

1.2.3. STATEMENT

Die endoskopische-retrograde Cholangio-Pankreatikografie (ERCP) und die Ballon-Enteroskopie sind mit einem erhöhten Risiko einer postinterventionellen Pankreatitis vergesellschaftet.
Evidenzlevel 4, Konsens, NKLM

Kommentar:

Die akute Pankreatitis stellt mit 3–5 % die häufigste post-ERCP-Komplikation dar [23]. Einzel- oder Doppelballon-Enteroskopien können, möglicherweise durch wiederholten Zug am Mesenterium mit konsekutiven Schwankungen in der Durchblutung, in 16–17 % der Fälle eine Pankreasenzym-Erhöhung hervorrufen, die Rate an klinisch symptomatischer Pankreatitis ist mit 1 % laut Literatur allerdings deutlich geringer [24, 25]. Auch eine endosonografisch gestützte Punktion kann eine Pankreatitis auslösen. Die Inzidenz wird hier mit 0,002 % (95 %CI −0,082 × 10–4,

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

0,086 × 10–4) angegeben und ist also im Vergleich zur post-ERCP-Pankreatitis vernachlässigbar [26].

1.2.4. STATEMENT

Tabakrauchen ist mit einer Risikoerhöhung für eine nicht biliär-bedingte akute Pankreatitis vergesellschaftet.
Evidenzlevel 2, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

In einer Metaanalyse von 12 Beobachtungsstudien zeigte sich eine Odds Ratio (OR) von 1,71 (95 % CI, 1,37–2,14) für Raucher und 1,21 (95 % CI, 1,02–1,43) für ehemalige Raucher in der Gruppe der Patienten mit einer Pankreatitis. In einer großen populationsbasierten Kohortenstudie zeigte sich bei Rauchern mit > 20 pack-years eine relative Risikoerhöhung für eine nicht biliärbedingte akute Pankreatitis von 2,29 (95 % CI 1,63 bis 3,22, p < 0,01) [27, 28].

1.2.5. STATEMENT

Ein Diabetes mellitus Typ II ist mit einer Risikoerhöhung für eine akute Pankreatitis vergesellschaftet.
Evidenzlevel 2, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Eine Metaanalyse aus 7 Beobachtungsstudien mit über 15 Mio. Menschen zeigte eine Risikoerhöhung von 84 % (RR = 1,84; 95 % CI 1,45–2,33) [29, 30] für die Entstehung einer Pankreatitis.

1.3. Medikamenten-assoziierte akute Pankreatitis

1.3.1. STATEMENT

Zahlreiche Medikamente können eine akute Pankreatitis auslösen. Die Diagnose beruht hierbei in den meisten Fällen auf dem Ausschluss weiterer Ursachen. Um zwingend einen kausalen Zusammenhang zu beweisen, wäre ein Re-Expositionsversuch nötig, der ethisch jedoch oft nicht vertretbar ist.
Expertenkonsens, Starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Für zahlreiche Medikamente sind Assoziationen mit einer akuten Pankreatitis als gesichert oder wahrscheinlich beschrieben worden. Die Häufigkeit wird zwischen 0,1–2 % aller Fälle mit akuter Pankreatitis angegeben. Die wahre Inzidenz ist jedoch unklar, da eindeutige diagnostische Kriterien für eine medikamentös induzierte akute Pankreatitis fehlen und die Diagnose oft auf dem – gelegentlich fehlerbehafteten – Ausschluss anderer Ursachen beruht. Ein klares Zeitintervall zwischen Medikamentenexposition und Auftreten der AP ist ebenfalls nicht definiert und ein Re-Expositionstest zum Beweis der Ätiologie ist meist klinisch und ethisch nicht vertretbar. Die Evidenz beruht in zahlreichen Fällen auf kleinen assoziativen Fallserien. Selbst bei vorliegenden Kohorten- bzw. Fall-Kontroll-Studien muss einschränkend festgestellt werden, dass viele der vorhandenen Studien im asiatischen Sprachraum durchgeführt wurden und wenige Daten zur Vergleichbarkeit von Patienten unterschiedlicher ethnischer Herkunft existieren.

Nach Nitsche et al. [31] werden die potenziell Pankreatitis-auslösenden Substanzen in „definitiv“, „wahrscheinlich“ und „möglich“ eingeteilt. Ein „definitiver“ Zusammenhang ist charakterisiert durch einen plausiblen zeitlichen Verlauf, das Sistieren nach Unterbrechung der Medikation und Wiederauftreten nach Re-Exposition. „Wahrscheinlich“ ist der Zusammenhang, wenn ein plausibler zeitlicher Zusammenhang, ein Sistieren nach Unterbrechung und anderen Ursachen ausgeschlossen sind. Die nach dieser Definition „definitiv“ und „wahrscheinlich“ Pankreatitis-auslösenden Substanzen sind nachfolgend aufgeführt, Doppelnennungen sind möglich. Anzumerken ist, dass hierbei keine separate Evidenzüberprüfung im Rahmen dieser Leitlinie stattgefunden hat.

Definitiv: Acetaminophen, Asparaginase, Cimetidin, Cisplatin, Cytarabin, Didanosin, Enalapril, Erythromycin, Östrogene, Furosemid, Hydrochlorothiazid, Interferon-a2b, Lamivudin, Mercaptopurin, Mesalamin/Olsalazin, Methyldopa, Metronidazol, Octreotid, Opiate, Oxyphenbutazon, Pentamidin, Pentavalentes Antimon, Phenformin, Simvastatin, Steroide, Sulfasalazin, Sulfmethaxazol/Trimethoprim, Sulindac, Tetracyclin, Valproat.

Wahrscheinlich: Carbamazepin, Cyclopenthiazid, Didanosin, Doxycyclin, Enalapril, Östrogene, Famotidin, Furosemid, Hydrochlorothiazid, Maprotilin, Mesalazin, Rifampin, Sulindac.

Eine Liste der als gesichert geltenden oder als wahrscheinlich angenommenen Assoziationen findet sich in weiteren Übersichtsarbeiten von Badalov et al. 2007 [32] und Lankisch et al. 2015 [16]. Bezüglich der ehemals als definitiv angenommenen Assoziation von Azathioprin und akuter Pankreatitis wird auf neuere Arbeiten verwiesen, die unter Akzeptanz von Tabakkonsum als Risikofaktor für eine Pankreatitis den Einfluss des Medikaments relativieren [33, 34]. Neben den oben aufgeführten Medikamenten wird eine Pankreatitis auch für die zunehmend in der Onkologie eingesetzten Checkpoint-Inhibitoren beschrieben. Bei 2,7 % der Patienten wird eine Hyperlipasämie und bei 1,9 % eine Pankreatitis beschrieben. Meist ist der Verlauf milde. Die Inhibition von CTLA-4 führt im Vergleich zur Blockade von PD1 häufiger zu einer Pankreatitis (3,98 % [95 % CI: 2,92 to 5,05] vs 0,94 % [95 % CI: 0,48 to 1,40]). Die Kombination beider Substanzen führe zu einem additiven Effekt und einer nochmals erhöhten Inzidenz (10,60; 95 % CI: 7,89 to 13,32) [35].

Wegen des Vorliegens einer auf randomisierten Studien basierenden Evidenz wird auf folgende, häufig verordnete Medikamente speziell eingegangen:

1.3.2. STATEMENT

Es existiert keine ausreichende Evidenz für ein erhöhtes Pankreatitis-Risiko durch Einnahme der GLP1-Agonisten Exenatid und Liraglutid.
Evidenzlevel 1, starker Konsens

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Kommentar:

Nach einer aktuellen Metaanalyse aus 21 randomisierten Studien bzw. longitudinalen Beobachtungsstudien existiert keine hinreichende Evidenz, dass die Einnahme eines der GLP1-Agonisten Exenatid und Liraglutid mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko assoziiert ist. Eine Post-hoc-Analyse einer randomisierten kontrollierten Studie mit Liraglutid ergab, dass die Einnahme zwar mit einer Lipase-Erhöhung assoziiert war, diese jedoch nicht regelhaft mit einer klinisch symptomatischen Pankreatitis oder einem erhöhten Pankreatitis-Risiko im Verlauf korrelierte [36–38].

1.3.3. STATEMENT

Die Einnahme von DPP4-Inhibitoren ist mit einer Risikoerhöhung für eine Lipasämie vergesellschaftet, die Risikoerhöhung für eine klinisch symptomatische Pankreatitis ist jedoch unklar.
Evidenzlevel 1, Konsens

Kommentar:

Während eine ältere Metaanalyse von 2011 keinen Hinweis auf eine Risikoerhöhung für eine akute Pankreatitis zeigte, fand eine kürzliche Metaanalyse von randomisierten Studien ein relatives Risiko von 1,67 (1,08–2,59) und eine Odd's ratio (OR) von 1,45 (1,30–1,61) in Fall-Kontroll-Studien. Eine weitere Metaanalyse von 3 randomisierten kontrollierten Studien mit DPP4-Inhibitoren zeigte eine OR von 1,82 (95 % CI, 1,17–2,82). Eine große Populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie bei über 1,5 Mio. Personen zeigt keine signifikante Risikoerhöhung für eine akute Pankreatitis [39–41].

1.4. Weitere seltene Ursachen und Ernährungseinflüsse

Neben diesen häufigen Ursachen existieren weitere, klinisch etablierte Ursachen einer akuten Pankreatitis, bei denen eine klare Evidenzbewertung anhand der neueren Literatur jedoch nicht immer möglich ist. Hierzu zählt die Hyperkalzämie (z. B. bei Hyperparathyreoidismus), das (stumpfe) Bauchtrauma, Pankreastumore, die durch eine akute Pankreatitis erstmalig symptomatisch werden können, sowie anatomische Varianten (Pankreas divisum). Autoimmune Ursachen werden in Kapitel 8 – Chronische Pankreatitis separat behandelt.

Weitere Auslöser sind Infektionen. Hierzu zählen Viren wie Mumps, hepatotrope Viren, Coxsackie, CMV, HIV, HSV und VZV, bakterielle Erreger wie Mykoplasma pneumoniae, Leptospiren, Mykobacterium tuberculosis, Campylobacter und Yersinien sowie Parasiten wie Ascaris lumbricoides [42].

Einzelne Fallkontrollstudien zeigen Assoziationen verschiedener Erkrankungen mit einer Risikoerhöhung für eine akute Pankreatitis, deren Kausalität jedoch unklar ist. Hierzu zählen eine Pneumokokken-Infektion, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen sowie eine Hepatitis A (Evidenzlevel 3) [43–46]. Ebenfalls unklar ist die Datenlage hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Ernährung und Pankreatitisrisiko: 2 populationsbasierte Kohortenstudien zeigen eine Risikoreduktion für eine akute, nicht biliär-bedingte Pankreatitis durch eine fischreiche Ernährung (2–3 Portionen/Woche) und eine gemüsereiche Ernährung, ein direkter kausaler Zusammenhang bzw. der zugrunde liegende Pathomechanismus ist jedoch unklar [47, 48].

1.5. Inzidenz der akuten Pankreatitis

1.5.1. STATEMENT

Die Bevölkerungs-basierte Inzidenz der akuten Pankreatitis zeigt in der westlichen Welt eine hohe regionale Variabilität von 13–100/100 000/Jahr. In Deutschland liegt die Inzidenz zwischen 13 und 43/100 000 Einwohnern/Jahr.
Evidenzlevel 1, starker Konsens [6, 49, 50]

1.5.2. STATEMENT

Die Inzidenz der Alkohol-induzierten akuten Pankreatitis kulminiert zwischen 35–44 Jahren bei Männern und 25–34 Jahren bei Frauen. Die Inzidenz der biliären akuten Pankreatitis nimmt mit steigendem Alter ab dem 55. Lebensjahr deutlich zu mit der höchsten Inzidenz bei Patienten über 75 Jahren.
Evidenzlevel 1, starker Konsens [51, 52]

1.6. Diagnostik

Die folgenden Empfehlungen definieren die klinischen Diagnosekriterien der akuten Pankreatitis in Übereinstimmung mit internationalem Standard. Außerdem wird auf spezifische diagnostische Modalitäten eingegangen, die helfen können, auslösende Faktoren zu erkennen.

1.6.1. EMPFEHLUNG

Die Diagnose einer akuten Pankreatitis kann gestellt werden, wenn mindestens 2 der folgenden 3 Kriterien vorliegen: (1) Typische Abdominalschmerzen (akut beginnende, anhaltende Oberbauchschmerzen, oft mit gürtelförmiger Ausstrahlung in den Rücken); (2) Erhöhung der Serum-Lipase auf mindestens das dreifache der oberen Norm; und (3) charakteristische bildmorphologische Befunde.
Expertenkonsens, Empfehlung offen, Starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Um eine internationale Vergleichbarkeit der Definitionen zu erreichen, orientiert sich die Definition der akuten Pankreatitis im Wesentlichen an der revidierten Atlanta-Klassifikation und den aktuellen internationalen Leitlinien [53–56].

Aufgrund der unzureichenden Spezifität der Serum-Amylase wird ausschließlich die Bestimmung der Serum-Lipase gefordert und keine Empfehlung zugunsten der Amylase-Bestimmung gegeben.

Bei typischer Symptomatik und entsprechender Erhöhung der Serum-Lipase ist die Diagnose einer Pankreatitis meist auch ohne eine initiale Bildgebung zu stellen. Nach einer Studie von Lankisch et al. blieb allerdings bei 18 % der Patienten mit akuter Pankreati-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

tis die Lipase bzw. Amylase-Erhöhung unter dem dreifachen der oberen Norm, insbesondere bei alkoholischer Genese. Die Höhe der Lipase-Erhöhung korrelierte hierbei nicht mit dem Schweregrad [57].

Die Bildgebungskriterien dienen vorwiegend der Diagnosestellung, falls die Lipase nicht definitionsgemäß erhöht oder die Symptomatik atypisch ist (beispielsweise bei analgosedierten Patienten). Bei typischer Klinik und Lipase-Erhöhung dient die initiale Bildgebung vorwiegend der Ursachenerkennung (z. B. biliäre Genese), die meist sonografisch gelingt. Die Wertigkeit der CT-Diagnostik hinsichtlich der Abschätzung des Schweregrades ist in den ersten 48 Stunden eingeschränkt (siehe auch Kapitel 3).

1.6.2. EMPFEHLUNG

Zum Nachweis/Ausschluss einer biliären Genese sollte zum Aufnahmezeitpunkt eine laborchemische Bestimmung der Cholestaseparameter und der Transaminasen erfolgen sowie eine Oberbauchsonografie durchgeführt werden. Zum Ausschluss einer Hypertriglyceridämie-/Hypercalciämie-induzierten Pankreatitis sollten die Triglyceride und das Albumin-korrigierte Kalzium im Serum bestimmt werden.
Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, NKLM [55]

1.6.3. EMPFEHLUNG

Zum Nachweis/Ausschluss einer biliären Genese bzw. einer Pankreasraumforderung oder eines Pankreas divisum sollte bei unklarer Ursache eine Endosonografie durchgeführt werden. Alternativ oder bei unklarem Befund additiv sollte eine MRT/MRCP-Untersuchung zur Beurteilung des Gallen- und Pankreasgangsystems und zum Ausschluss solider oder zystischer Raumforderungen durchgeführt werden. Zur Abklärung eines V. a. autoimmune Genese wird auf das entsprechende Leitlinienkapitel verwiesen (AG-8 CP).
Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Bei einer Meta-Analyse von 7 mehrheitlich prospektiven Studien, welche den Stellenwert der EUS vs. MRCP bei idiopathischer akuter Pankreatitis untersuchten, war die diagnostische Ausbeute bei der Detektion einer biliären Ursache bei der EUS höher als bei der MRT/MRCP, bei der Diagnostik eines Pankreas divisum zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungsmodalitäten [58]. Bei V. a. autoimmune Genese sollte die weiterführende Diagnostik entsprechend Kapitel 8 – Chronische Pankreatitis der Leitlinie erfolgen. Eine ätiologische Einordnung der Pankreatitis ist für die Therapieplanung maßgeblich.

1.6.4. EMPFEHLUNG

Bei der rezidivierenden akuten Pankreatitis kann zusätzlich zu den in 1.6.3. genannten Untersuchungen eine Testung auf genetische Prädispositionen (siehe Kapitel 1 – Chronische Pankreatitis) durchgeführt werden.
Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Zusätzlich zu den Untersuchungen bei idiopathischer akuter Pankreatitis (Empfehlung 1.6.3) kann bei rezidivierender akuter Pankreatitis eine genetische Testung erfolgen. Detaillierte Hintergrundinformation und Evidenz siehe Kapitel 1 – Chronische Pankreatitis.

2. Schweregradeinschätzung einer akuten Pankreatitis

Obwohl der Zusammenhang zwischen Organversagen, Schweregrad und assoziierter Morbidität und Letalität der akuten Pankreatitis gut etabliert ist und sich auch in den entsprechenden international gültigen Definitionen wiederfindet, bleibt die korrekte Vorhersage eines schweren Verlaufs eine klinische Herausforderung und setzt Kenntnisse der Pathophysiologie, den wiederholten Einsatz multimodaler Instrumente zur Einschätzung des Patienten und eine interdisziplinäre Zusammenarbeit voraus. Das folgende Kapitel fasst diese praxisorientiert zusammen.

2.1.1. EMPFEHLUNG

Der Schweregrad der AP wird durch Organversagen und Komplikationen bestimmt und kann entweder gemäß der revidierten Atlanta-Klassifikation (RAC; mild, moderat, schwer) oder der Determinanten-basierten Klassifikation (DBC; mild, moderat, schwer, kritisch) eingestuft werden.
Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens,

Kommentar:

Als Determinanten des Schweregrads der akuten Pankreatitis gelten das transiente (< 48 h) und das persistierende (> 48 h) Organversagen sowie lokale oder systemische Komplikationen. Diese Determinanten fließen in die verschiedenen Schweregrade der revidierten Atlanta-Klassifikation [59] (RAC) bzw. der Determinanten-basierten Klassifikation [60] (DBC) ein, wobei die RAC 3 (mild, moderate, schwer) und die DBC 4 (mild, moderate, schwer, kritisch) Schweregrade unterscheidet. Organversagen bezieht sich auf das Atmungs- und Herz-Kreislaufsystem sowie die Nierenfunktion und wird durch 2 Punkte im modifizierten Marshall-Score definiert [61] (▶ **Tab. 9**). Lokalkomplikationen sind akute Flüssigkeitsansammlung (APFC, akute peripankreatische Flüssigkeitsansammlung), Pankreaspseudozyste, akute nekrotische Ansammlung (ANC, akute Nekrose), Walled-off Nekrose (WON, abgekapselte Nekrose) sowie Venenthrombose, Blutungen, Kolonnekrosen und gastrale oder duodenale Stenosen. Auch systemische Komplikationen determinieren den Schweregrad einer Pankreatitis [62]. Systemische Komplikationen sind die Exazerbation bestehender Komorbiditäten durch die Pankreatitis [59]. Mehrere retrospektive Arbeiten ergaben, dass beide Klassifika-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

tionen (RAC und DBC) akkurat den Schweregrad in die verschiedenen Subgruppen klassifizieren [63, 64]. Persistierendes Organversagen (> 48 h) gilt als stärkster Prädiktor hoher Letalität [65]. Die retrospektive Auswertung einer prospektiv einschließenden Datenbank zur akuten Pankreatitis bei 973 Pankreatitisepisoden fand eine etwas schlechtere Klassifikation von Patienten mit infizierter Nekrose ohne Organversagen gemäß der DBC verglichen mit der RAC [66]. Da diese Subgruppe zwar in die schwere Kategorie eingeordnet wird, aber eine deutlich geringere Letalität hat, kommen die Autoren zur Schlussfolgerung, dass die RAC in der klinischen, wissenschaftlichen Praxis der DBC vorzuziehen ist [66]. Die RAC wurde mehrfach in retrospektiven Arbeiten validiert und erbringt einen Vorteil gegenüber der ursprünglichen Atlanta-Klassifikation, wobei teilweise vorgeschlagen wird, Patienten mit persistierendem Organversagen und infizierter Nekrose separat zu betrachten [67, 68]. Diese Subgruppe wird durch die vierte Kategorie der DBC abgebildet, wobei Guo et al. keinen Unterschied im Überleben bei Patienten mit schwerer bzw. kritischer AP gemäß DBC nachweisen konnten [66]. Nekrosen, die isoliert extrapankreatisch auftreten (keine Parenchymnekrose), verursachen seltener Komplikationen wie persistierendes Organversagen oder Superinfektion [69]. Eine mit aktuellen prospektiv, multizentrisch gesammelten Daten untermauerte, tabellarische Gegenüberstellung findet sich unten [70]. Solange kein prospektiver Vergleich zwischen RAC und DBC vorliegt, können beide Klassifikationen benutzt werden, die RAC erscheint jedoch in der Klinik praktikabler und in retrospektiven Kohorten umfangreicher validiert. Die in die RAC und DBC einfließenden Parameter erlauben die definitive Festlegung des Schweregrads einer Pankreatitis erst im Krankheitsverlauf. Daher müssen die entsprechenden Parameter (z. B. jeweilige(s) Organversagen oder Lokalkomplikation) auch wiederholt bestimmt und kritisch hinterfragt werden (▶ **Tab. 5, 6**).

Grundsätzlich sind prognostische Scores, die eine Einordnung der Patienten bei Behandlungsbeginn oder nach 48 h erlauben, von solchen Klassifikationen (wie KRAC, DBC), die den Krankheitsverlauf abbilden, zu unterscheiden.

2.1.2. EMPFEHLUNG

Sowohl Risikofaktoren (Alter, Komorbidität) als auch klinische (SIRS-Kriterien) und laborchemische Parameter erhoben bei Aufnahme und nach 48 Stunden sollten zur Vorhersage des Schweregrades herangezogen werden. Hieraus können prognostische Scoring-Systeme abgeleitet werden.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, Konsens, NKLM

Kommentar:

Um den Schweregrad einer akuten Pankreatitis und einen schweren Verlauf bereits frühzeitig prognostizieren zu können, können patientenspezifischer Risikofaktor, klinische Parameter sowie unterschiedliche Laborparameter (u. a. Hämatokrit, Serumharnstoff, C-reaktives Protein, Leukozyten) berücksichtigt werden. Als patientenspezifischer Risikofaktor für einen moderaten bzw. schweren oder letalen Verlauf einer Pankreatitis gilt z. B. ein metabolisches Syndrom [71]. Dies scheint vor allem durch die inflammatorische Aktivität des viszeralen Fetts bedingt zu sein [72, 73]. Gleiches gilt auch für Triglyceride, deren Höhe proportional und unabhängig von der Ursache der Pankreatitis, mit persistierendem Organversagen korreliert [74]. Die durch Alkohol ausgelöste AP hat eine besonders hohe Rate an nekrotisierenden Verläufen, die einer intensiv-medizinischen Betreuung bedürfen [75]. Retrospektiv an insgesamt 215 Patienten (davon 87 mit infizierter und 128 mit nicht infizierter Nekrose) wurden die maximalen Werte für Procalcitonin, C-reaktivem Protein, Hämatokrit und Harnstoff innerhalb der ersten 48 h nach Aufnahme als unabhängige Risikoindikatoren für die Entwicklung von infizierten pankreatischen Nekrosen identifiziert [76]. Gleiches gilt für jeden Anstieg des Harnstoffs innerhalb der ersten 24 h nach Aufnahme, was in einer großen vergleichenden Analyse vergleichbare Ergebnisse für serielle Harnstoffbestimmung vs. APACHE-II-Score lieferte [77].

Risikoindikatoren bei Aufnahme sind ein BMI > 25 kg/m2, APACHE-II-Score (> 5), und Blutzuckerspiegel (> 11,1 mmol/L) [78]. Eine prospektive Studie evaluierte 256 bzw. 397 Patienten in einer Trainings- und Validierungskohorte zur vergleichenden Analyse derzeit gebräuchlicher Scoring-Systeme, wobei sich eine nur mäßige Vorhersagegenauigkeit fand. Als bestes Scoring-System erwies sich der Glasgow-Score, wobei auch hier eine nur unwesentliche Verbesserung verglichen mit Einzelparametern wie z. B. Harnstoff erzielt wurde (▶ **Tab. 7**). Die Kombination sämtlicher Systeme erlaubte 12 verschiedene Regeln aufzustellen, die das Auftreten bzw. Nicht-Auftreten einer schweren AP mit einer Genauigkeit von > 0,84 vorhersagten [79]. Letztlich zeigte sich jedoch, dass die einzelnen Scores keinen wesentlichen Vorteil gegenüber der Bestimmung der systemic inflammatory response syndrome (SIRS)-Kriterien aufweisen [79], sodass aufgrund der Einfachheit die Anwendung der SIRS-Kriterien empfohlen werden kann. Zu den SIRS-Kriterien zählen: 1. Körpertemperatur: < 36 °C oder > 38 °C, 2. Herzfrequenz > 90/min, 3. Atemfrequenz > 20/min und 4. Leukozyten < 4000/mm^3 oder > 12 000/mm^3 oder > 10 % unreife Leukozyten [80] (▶ **Tab. 8**). Werden ≥ 2 Kriterien erfüllt liegt ein SIRS vor. Es zeigte sich hierbei, dass bei Vorliegen eines SIRS am Tag der stationären Aufnahme eine hohe Wahrscheinlichkeit (85 %–100 %) für einen schweren Verlauf besteht. Das Fehlen eines SIRS hat einen hohen negativ prädiktiven Wert (98 %–100 %) [81, 82]. Zudem konnte gezeigt werden, dass ein persistierendes SIRS über 48 h mit einem schlechten Outcome (u. a. persistierendes (Multi)-Organversagen und Letalität) assoziiert ist [81, 83]. Neben den genannten Parametern gibt es Scoring-Systeme, die auf dem Ergebnis einer frühen Computertomografie basieren. Es zeigte sich jedoch, dass diese keinen Vorteil gegenüber gängigen klinischen Scores (hier APACHE-II und BISAP) hatten [84]. Ein bei Aufnahme bereits erniedrigtes Kalzium gilt ebenfalls als unabhängiger Prädiktor eines schweren Verlaufs mit einer Genauigkeit (AUC) von 0,88 bei Werten < 1,97 mmol/l [85]. Anhand der aktuellen Studienlage ist daher eine klinische Einschätzung des Patienten unter Berücksichtigung von patientenspezifischen Risikofaktoren, Vorliegen eines SIRS und die Bestimmung einzelner Laborparameter (u. a. Hämatokrit [86], Serumharnstoff [86], C-reaktives Protein [87]) bei Aufnahme und nach 48 h am besten zur Prognoseabschätzung geeignet. Die klinische Einschätzung („Gummibauch"/Peritonitis ja oder nein) zu-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 5** Definition des Schweregrads gemäß der revidierten Atlanta-Klassifikation [59] (RAC) mit zugehöriger Letalität nach [70].

RAC	Mild	Moderat	Schwer
Organversagen (OV)	Nein	transientes (< 48 h) OV	persistierendes (> 48 h) einzelnes oder multiples OV
		und/oder	
Lokale oder systemische Komplikationen	Nein	vorhanden	typischerweise vorhanden
Letalität (%)	0,1	2,1	52,2

▶ **Tab. 6** Definition des Schweregrads gemäß der Determinanten-basierten Klassifikation [60] (DBC) mit zugehöriger Letalität nach [70].

DAB[70]	Mild	moderat	schwer	kritisch
(Extra)pankreatische Nekrosen	Nein	steril	infiziert	infiziert
	und	und/oder	oder	und
Organversagen (OV)	Nein	transientes (< 48 h) OV	persistierendes (> 48 h) OV	persistierendes (> 48 h) OV
Letalität (%)	0,1	4	39,2	54,1

sammen mit der Höhe von Hämatokrit (≥ 43 % bei Männern oder 39,6 % bei Frauen) und Kreatinin (> 177 µmol/l) bei Aufnahme fließen auch in den sogenannten Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS) ein (▶ **Tab. 7**). Wenn keines der genannten Kriterien vorhanden ist, liegt der positiv prädiktive Wert für milden Verlauf bei 98 % [88]. Auch CT-Untersuchungen wurden hinsichtlich der Schweregradeinteilung der akuten Pankreatitis evaluiert. Hierzu wird auf die Ausführungen im Kapitel 3 – Akute Pankreatitis (Bildgebung bei akuter Pankreatitis) verwiesen.

2.1.3. EMPFEHLUNG

Die Überwachung und Re-Evaluation einer akuten Pankreatitis sollte täglich durch Erfassung des klinischen Befundes, der Kriterien von SIRS und Organversagen sowie der Bestimmung von Laborparametern wie z. B. des C-reaktiven Proteins erfolgen. Scoring-Systeme wie z. B. der SOFA-Score als Composite der genannten Determinanten können hilfreich sein, um den Verlauf besser zu objektivieren.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Die tägliche Re-Evaluation von Patienten mit akuter Pankreatitis ist essenziell um (i) frühzeitig einen schweren Verlauf vorherzusehen, (ii) den Übergang eines moderaten zum schweren Verlauf, sowie (iii) persistierendes Organversagen (OV) zu erfassen. Diese tägliche Verlaufskontrolle ist vor allem innerhalb der ersten Erkrankungswoche wichtig [91]. Gerade in dieser frühen Krankheitsphase wird eine rasche Dynamik beobachtet, die ein therapeutisches Eingreifen notwendig macht (z. B. Anpassung des Flüssigkeitsmanagements, Entlastung des intraabdominellen Drucks, Intubation und mechanische Beatmung). Zur Erfassung der klinischen Parameter (SIRS, OV) kommen die SIRS-Kriterien bzw. der Marshall-Score zum Einsatz [61]. Dem persistierenden OV kommt eine zentrale prognostische Rolle zu, wie anhand einer prospektiv rekrutierten, retrospektiv ausgewerteten Datenbank mit 290 AP-Patienten gezeigt wurde. Beim transienten OV (n = 71) kam es zu einem Todesfall und bei 29 % zu lokalen Komplikationen, während beim persistierenden OV (n = 103) 36 Todesfälle und bei 77 % lokale Komplikationen auftraten. Dabei korreliert weder der Zeitpunkt des Auftretens noch die Dauer des OV mit der Prognose [8, 63, 68, 91, 92]. Insbesondere determiniert das persistierende OV das Auftreten von Pankreasnekrosen *per se*, aber auch deren Superinfektion, wodurch maßgeblich eine Subgruppe mit besonders schlechtem Überleben bestimmt wird [65]. Superinfektion von Nekrosen im Kontext von persistierendem Organversagen führt zu einer weiteren Prognoseverschlechterung, wobei auch hier das OV der determinierende Faktor ist [8]. Vergleichbare Daten konnten an einer retrospektiven Kohorte (n = 117) unter Verwendung der SIRS-Kriterien zeigen, dass < 2 SIRS-Punkte einen hohen negativen prädiktiven Wert für einen schweren Verlauf haben. Gleichzeitig erhöht positives SIRS an Tag 1 hochsignifikant sämtliche Komplikationen wie Flüssigkeitsansammlungen, Interventionen, OV und Letalität. Das Komplikationsrisiko steigt dabei kumulativ mit der Anzahl SIRS-positiver Tage kontinuierlich an, was die tägliche Verlaufsevaluation nochmals unterstreicht [81]. Eine weitere Arbeit bestimmte seriell den Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score bei 159 Patienten, wobei Anstieg und Persistenz über die ersten 7 Tage sowie Positivität am 7. Tag mit der Letalität korrelieren [93]. Die bisher genannten Systeme wurden in einer Metaanalyse anhand von 3123 Patienten in 5 unabhängigen Kohorten untersucht. Daraus wurde aus 5 unterschiedlich gewichteten Parametern (OV × 100, SIRS × 25, Bauschmerzen × 5, Morphinbedarf × 5 und Toleranz von fester Nahrung × 40) ein Aktivitätsscore (Acute Pancreatitis Activity Scoring System [PASS]) entwickelt, des-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 7** Tabellarische Gegenüberstellung einiger ausgewählter Scoring-Systeme zur Vorhersage einer schweren Pankreatitis.

Exemplarische Darstellung gängiger Scoring-Systeme	
Glasgow-Kriterien (Imrie-Score) [79, 89]	Ab ≥ 3 Punkte deutlich erhöhtes Risiko für eine schwere Pankreatitis, Beurteilung bei Aufnahme und nach 48 h
	Alter > 55 Jahre
	Leukozyten > 15Giga/l
	pO2 < 60 mmHg
	Glukose > 180 mg/dl
	Harnstoff > 45 mg/d
	Serumkalzium < 8 mg/dl/2 mmol/l
	Albumin < 32 g/l
	LDH > 600 mg/dl
	Transaminasen > 100 U/l
BISAP [90]	> 1 Punkt bei Aufnahme erhöhtes Risiko für schweren Verlauf und Letalität
	Harnstoff > 25 mg/dl bzw. 8,92 mmol/l
	Vigilanzstörung (Glasgow-Koma-Score < 15 Punkte)
	> 2 SIRS-Kriterien erfüllt
	Alter > 60 Jahre
	Nachweis von Pleuraergüssen
HASP [88]	Tritt keines der folgenden Kriterien bei Aufnahme auf, ist ein schwerer Verlauf unwahrscheinlich, positiv prädiktiver Wert 98 %.
	„Gummibauch"/Peritonitis
	Kreatinin > 2 mg/dl bzw. 177 µmol/l
	Hematokrit ≥ 43 % (Männer) or 39,6 % (Frauen)

▶ **Tab. 8** Festlegung des Systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS):	
Parameter	mindestens 2 der folgenden Kriterien
Temperatur	Hypo- (< 36 °C) oder Hyperthermie (> 38 °C)
Herzfrequenz	Tachykardie (> 90/min)
Atemfrequenz	Tachypnoe (> 20/min) und/oder arterieller pCO2 < 4,3 kPa (33 mmHg) und/oder maschinelle Beatmung
Blutbild	Leukozytose > 12 000/µl oder Leukopenie < 4000/µl und/oder Linksverschiebung > 10 % im Differentialblutbild

sen Höhe mit Entlasszeitpunkt, Krankheitsdauer und Organversagen korreliert [94].

Neben den klinischen Scoring-Systemen, die abgesehen von der Leukozytenzahl bei der Determinierung des SIRS keine Laborparameter enthalten, können jedoch bei Diagnose und im Verlauf einer akuten Pankreatitis bestimmte Laborparameter hilfreich sein. Eine zentrale Rolle spielt hier das C-reaktive Protein, dessen Anstieg > 90 mg/dL innerhalb von 48 h bzw. eine absolute Höhe > 190 mg/dL nach 48 h einen schweren Verlauf mit hoher Genauigkeit vorhersagt [87, 95]. Zum Procalcitonin liegen widersprüchliche Daten vor, wobei die meisten Arbeiten eine Vorhersagekraft für den schweren Verlauf angeben [96, 97]. Eine prospektive Arbeit fand insbesondere für dynamische Bestimmungen des Procalcitonin mit Erhöhungen (≥ 3,5 ng/ml) über 2 Tage eine hohe Korrelation mit dem Auftreten infizierter Nekrosen, OV und Letalität [98]. Die serielle Harnstoffbestimmung innerhalb der ersten 24 h korreliert ebenfalls mit insgesamt schlechterer Prognose [77].

Die genannten Empfehlungen 2.1.1.–2.1.3. können analog der IAP in 3 Dimensionen betrachtet werden [2]: Bei Aufnahme determinieren eine Reihe von Patienten-spezifischen Faktoren wie z. B. Alter, BMI und Komorbiditäten das Ausgangsrisiko für eine schwere Pankreatitis. Die exakte Stratifizierung des Risikos fußt auf klinischen (SIRS, OV) und laborchemischen Kriterien, die sich in Scores (Glasgow [79, 89], BIASAP [90], HAPS[88]) abbilden lassen. Die dritte Dimension ist das klinische und laborchemische Monitoring, welches sich auf eben die Patienten beschränkt, die ein transientes OV (moderate AP nach RAC) oder persistierendes OV (schwere AP nach RAC, ▶ **Tab. 5,** AG2-AP: 2.1.) entwickeln. Hier-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 9** Festlegung des Organversagens gemäß modifiziertem Marshall-Score [61].

Modifizierter Marshall Score [61]					
Organsystem	**Punktezahl (mehr als 2 Punkte pro System definiert Organversagen)**				
	0	**1**	**2**	**3**	**4**
Atmung (PaO2 / FiO2)	> 400	301–400	201–300	101–200	< 101
Niere (µmol/l, mg/dl)*	< 134 < 1,4	134–169 1,4–1,8	270–310 1,9–3,6	311–439 3,6–4,9	> 439 > 4,9
Herz-Kreislauf, syst. Druck (mmHg)	> 90	< 90, Reaktion auf Flüssigkeitsgabe	< 90, keine Reaktion auf Flüssigkeitsgabe	< 90, pH < 7,3	< 90, pH < 7,2

* Die Punktzahl für Patienten mit chronisch eingeschränkter Nierenfunktion hängt vom Ausmaß der Verschlechterung vom Ausgangskreatininwert ab. Für diesen speziellen Fall wird daher auf die internationalen Richtlinien verwiesen (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI) [99]).

für eignen sich einzelne Laborwerte (CRP, Procalcitonin, Harnstoff) und vor allem aber auch auf klinischen Parametern basierende Scores (SIRS [81], SOFA [93], PASS [94]).

3. Bildgebung bei akuter Pankreatitis

Der bildgebenden Diagnostik kommt bei der akuten Pankreatitis gleich mehrfach eine große Bedeutung zu. In der Frühphase der Erkrankung können bildgebende Verfahren helfen, die Diagnose zu sichern bzw. wichtige Differenzialdiagnosen auszuschließen wie z. B. Gallensteine oder Tumore und Komplikationen wie Pleuraergüsse oder eine Cholestase zu erkennen. Im weiteren Verlauf kann bildgebend das Vorliegen von Nekrosen bestätigt und deren Ausmaß bestimmt werden. Die Wahl des richtigen bildgebenden Verfahrens erleichtert die Planung von Interventionen bei infizierten Pankreasnekrosen, vaskulären Komplikationen und Gangrupturen. Um der verantwortungsvollen Nutzung medizinischer Ressourcen und Anwendung ionisierender Strahlung und intravenösem Kontrastmittel Rechnung zu tragen, sei hier aber auch explizit auf die Limitationen bzw. Äquivalenz einzelner Verfahren im Kontext der Diagnostik bei akuter Pankreatitis hingewiesen.

3.1.1. EMPFEHLUNG

Ein Ziel der Bildgebung bei akuter Pankreatitis besteht in der Erfassung diagnostischer Kriterien für die akute Pankreatitis neben Symptomen und laborchemischen Kriterien, wenn diese nicht eindeutig sind. Zudem soll die Bildgebung im Verlauf der akuten Pankreatitis Komplikationen der Erkrankung erkennen, das Ausmaß der Erkrankung beschreiben und die Planung der Therapie unterstützen.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Die Bildgebung kann helfen, den Schweregrad der Erkrankung einzuordnen und Differenzialdiagnosen abzugrenzen.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens, NKLM

3.1.2. EMPFEHLUNG

Bei typischen Beschwerden und signifikant erhöhter Lipase im Serum (> 3-fach ULN) soll keine CT zur Diagnosesicherung der akuten Pankreatitis erfolgen.

Evidenzlevel 4, Konsens, NKLM

Kommentar:

Wie oben ausgeführt, ist für die Diagnosesicherung der akuten Pankreatitis das Vorliegen von 2 der 3 Kriterien: typische Beschwerden, erhöhte Lipase im Serum auf das mehr als das Dreifache der Norm und typischer bildgebender Befund ausreichend. Bei Vorliegen einer solchen Erhöhung der Lipase im Serum und typischen Beschwerden kann somit die Diagnose als gesichert gelten und auf eine Bildgebung zur Sicherung der Diagnose verzichtet werden. Insbesondere für eine CT als Verfahren mit Anwendung von ionisierender Strahlung ergibt sich in dieser Situation keine rechtfertigende Indikation, weshalb die Empfehlung aufgewertet wurde.

3.1.3. EMPFEHLUNG

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer akuten Pankreatitis, aber nicht eindeutigem klinischen Befund und Laborkonstellation (Lipase im Serum < 3-fach ULN) sollte als bildgebendes Verfahren der Wahl eine transabdominelle Sonografie erfolgen. Führt diese nicht zu einem eindeutigen Befund, sollte eine kontrastmittelgestützte CT erfolgen.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad B, Konsens, NKLM

Kommentar:

Ist für die Diagnosesicherung bei typischer Klinik eine Bildgebung aufgrund nicht eindeutiger Laborbefunde notwendig, so ist das Verfahren der ersten Wahl die transabdominelle Sonografie. Das Pankreas kann mit dieser Methode zwar wegen Luftüberlage-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

rungen nicht immer komplett dargestellt werden, dennoch sollte es aufgrund der breiten Verfügbarkeit, der geringen Kosten und der mit dem Verfahren verbundenen geringen Patientenbelastung als erste Bildgebung eingesetzt werden (Aufwertung der Empfehlung). Bei unklarem Befund, bzw. unvollständiger/unzureichender Abbildung des Pankreas in der transabdominellen Sonografie sollte im nächsten Schritt eine CT zur Diagnosesicherung der akuten Pankreatitis eingesetzt werden. Eine Diagnoseverzögerung aufgrund dieses stufenweisen Vorgehens kann bei der breiten Verfügbarkeit der Sonografie als nicht relevant eingeschätzt werden. Ziel der Untersuchung ist dann vital bedrohliche Differenzialdiagnosen, wie ein perforiertes Ulkus oder eine mesenteriale Ischämie, auszuschließen.

Die qualifizierte sonografische Untersuchung des Pankreas zur Diagnostik von Organnekrosen sollte durch erfahrene Untersucher durchgeführt werden. Insbesondere sollte der Untersucher auch Erfahrung in der Anwendung von Ultraschallkontrastmittel haben.

3.1.4. EMPFEHLUNG

Bei klinischem Verdacht auf Komplikationen der akuten Pankreatitis sollte eine transabdominelle Sonografie erfolgen
Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad B, Konsens
Im Falle eines nicht eindeutigen Befundes soll die weitere Diagnostik mittels kontrastmittelverstärkter CT erfolgen.
Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad A, Konsens, NKLM

Kommentar:

Zahlreiche Komplikationen der akuten Pankreatitis erfordern eine Anpassung der therapeutischen Strategie. Eine bildgebende Diagnostik ist daher bei klinischem Verdacht auf Komplikationen oft essenziell.

Für die Detektion von Nekrosen konnte in einer prospektiv randomisierten doppelblinden Studie an 33 Patienten eine Sensitivität von 90 % (KI 56–90) und Spezifität von 95 % (KI 54–94) für die Erfassung von Nekrosen mittels kontrastmittelverstärkter Sonografie (KM-Sonografie) gezeigt werden. Zudem belegt die Untersuchung, dass der Schweregrad des USSI (ultraschall severity index) signifikant mit dem CTSI (CT severity index) korreliert [100]. Die einzige prospektive randomisierte Studie zum Vergleich der Kontrastmittel-Sonografie mit der CT hat nur Untersuchungen in die Auswertung aufgenommen, die von Untersuchern mit mindestens 8 Jahren Erfahrung in der Untersuchung des Pankreas, davon mindestens 2 Jahre Erfahrung mit KM-Untersuchungen, durchgeführt wurden [100]. Dies unterstreicht die Bedeutung der Erfahrung des Untersuchers. Repolles und Mitautoren zeigten in einer prospektiven Untersuchung an 54 Patienten, dass KM-Sonografie und CT gleichwertig für die Schweregradeinschätzung und Nekrosedetektion zu werten sind [101]. Auch zur Diagnostik von Gefäßkomplikationen der akuten Pankreatitis wurde in Fallserien der Nutzen einer KM-Sonografie dargestellt [102, 103]. Führt die Sonografie nicht zu einem eindeutigen Befund oder ist nicht mit der notwendigen Qualifikation verfügbar, ist die sofortige CT empfohlen. Die MRT ist der CT in der Detektion von Nekrosen unterlegen, womit der CT im Vergleich zur MRT der Vorzug gegeben werden sollte. Für spezielle Fragen, wie Flüssigkeitskollektionen und Ruptur des Pankreasgangsystems, scheint jedoch die MRT sensitiver zu sein [104]. Randomisierte Studien zum Vergleich mit schnittbildgebenden Verfahren fehlen jedoch für diese Indikation. Bei Kontraindikationen für eine kontrastmittelverstärkte CT sollte eine native CT und eine MRT durchgeführt werden (s. u.).

Bei nachgewiesenen Nekrosen mit Indikation zur Intervention ist eine CT häufig sinnvoll zur Therapieplanung.

Bei V. a. eine Blutung sollte sofort und ohne vorherige Sonografie eine Mehrphasen-CT (nativ, arteriell, venös) erfolgen.

Im Einzelfall können eine Endosonografie, auch eine Leukozytenszintigrafie zur Diagnostik von Nekrosen [105–107] und eine Angiografie zur Diagnostik von Blutungen [108] hilfreich sein.

3.1.5. EMPFEHLUNG

Zur Diagnosesicherung von Nekrosen sollte eine CT nicht innerhalb der ersten 3 Tage nach Symptombeginn erfolgen.
Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Die zeitgerechte Erfassung von Nekrosen ist als Grundlage für die adäquate Therapiestrategie eine der wesentlichen Indikationen für eine CT. In einer prospektiven Untersuchung an Patienten mit akuter Pankreatitis war die CT am Aufnahmetag im Vergleich zu einer Untersuchung an Tag 7 nicht hilfreich für die Diagnostik von Nekrosen [109]. Eine retrospektive Kohortenstudie konnte zeigen, dass frühe CT innerhalb von 6 Tagen nach stationärer Aufnahme nicht zu einer Veränderung des therapeutischen Vorgehens führen [110]. Eine andere Arbeit konnte an einer größeren Patientenzahl die fehlende therapeutische Konsequenz einer CT innerhalb der ersten 48 Stunden belegen [111].

3.1.6. EMPFEHLUNG

Der modifizierte CT severity index (MCTSI) kann zur Schweregradbeurteilung der akuten Pankreatitis in der CT verwendet werden.
Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Der modifizierte CT severity index (MCTSI) wurde in einer Validierungsstudie mit 120 Patienten als gut für die Vorhersage einer schweren akuten Pankreatitis bestätigt mit einer diagnostischen Genauigkeit von 91,67 % gemessen am APACHE II [112]. Auch eine weitere prospektive Untersuchung bestätigt zwar, dass der MCTSI zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme zu einer Prognoseeinschätzung der akuten Pankreatitis genutzt werden kann. Er ist jedoch nicht besser als klinische Scores, und damit ist die Schweregradeinschätzung keine Indikation für eine CT zu diesem Zeitpunkt [113].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Andere bildgebende Parameter zur Prognoseabschätzung, wie das Auftreten von Organnekrosen einer Größe von über 100 ml mit einer beschriebenen Sensitivität von 95 % und Spezifität von 83 %, sind nur in retrospektiven Fallserien erhoben und nicht prospektiv bestätigt [114]. Auch für die MRT ist eine vergleichbare Genauigkeit in der Schweregradbeurteilung beschrieben [115–117].

3.1.7. EMPFEHLUNG

Generell sollte die CT biphasisch (arteriell und portalvenös) angefertigt werden.
Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens
Die arterielle Kontrastmittelphase sollte dabei nur den Oberbauch abbilden. Die portalvenöse Phase erfasst hingegen das gesamte Abdomen.
Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens
Hierdurch kann (i) eine adäquate Diagnose, (ii) die akkurate Erfassung von Pankreasnekrosen, (iii) die umfängliche Darstellung von Flüssigkeitskollektionen und (iv) die Diagnose bzw. der Ausschluss von Gefäßkomplikationen erfolgen.
Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens

Kommentar:

Um einen standardisierten Kontrast in den KM-Phasen zu erreichen, sollte eine Bolus-tracking-Technik verwendet werden [118]. Die arterielle Kontrastmittelphase zeigt bei einem trigger delay von 15–20 Sekunden nach Erreichen der Aorta descendens Kontrastierung die stärkste Pankreasparenchymkontrastierung [119]. In der arteriellen Kontrastmittelphase ist zum einen die beste Beurteilung des Pankreasgewebes möglich mit einem hohen Kontrast zwischen Pankreasparenchym und Nekrosen sowie auch eine Beurteilung der Arterien zum Ausschluss von arteriellen vaskulären Komplikationen [120, 121]. In der portalvenösen Kontrastmittelphase ist die Detektionsrate von venösen Komplikationen (z. B. Pfortaderthrombose, Thrombose der Vena lienalis) am größten [120, 121]. Die Sensitivität der CT für arterielle und venöse Komplikationen ist der Angiografie äquivalent [122].

3.1.8. EMPFEHLUNG

Für die kontrastmittelgestützte CT sollte Kontrastmittel mit einer Jodkonzentration von 300 mg/ml oder mehr verwendet werden. Das Kontrastmittel sollte intravenös mit einer Flussrate von mehr als 3 ml/s injiziert werden. Die Kontrastmittelmenge sollte in Abhängigkeit von der verwendeten Jodkonzentration und der Gerätetechnik zwischen 1–1,5 ml/kg/KG (max 150 ml) betragen.
Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Kommentar:

Das qualitative und quantitative Enhancement ist bei Verwendung von 300 mg Jod pro ml Kontrastmittel oder einer Jodkonzentration von 370 mg/ml nicht unterschiedlich [123]. Bei der Injektionsrate sollten 4 ml/s angestrebt werden. Ist dies aufgrund des venösen Zugangs nicht möglich, ist eine Injektionsrate von 3 ml/s alternativ möglich mit nur geringen Einbußen der Kontrastierungsqualität [124]. Eine gewichtsadaptierte Kontrastmittelgabe unterstützt eine interindividuell vergleichbare Gefäß- und Organkontrastierung [125]. Die zusätzliche Gabe von Buscopan oder Glucagon ist bei CT-Geräten der aktuellen Generation aufgrund der hohen Akquisitionsgeschwindigkeit nicht mehr erforderlich.

3.1.9. EMPFEHLUNG

Bei absoluten Kontraindikationen für eine Kontrastmittel-CT (z. B. bekannte relevante Kontrastmittelallergie mit Kreislaufreaktion oder Ödem der Atemwege) sollte eine ausschließlich kontrastmittelfreie CT des Abdomens und eine ergänzende kontrastmittelgestützte MRT des Oberbauchs erfolgen. Bei erwarteter therapeutischer Konsequenz ist eine Niereninsuffizienz keine Kontraindikation für die kontrastmittelgestützte CT.
Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad B, Konsens

Kommentar:

In der Detektion von Luft (infizierte Nekrose, Hinweis auf Perforation etc.) ist die CT der MRT überlegen. Die KM-gestützte MRT ist hingegen in der Lage, das Ausmaß der Nekrosen bzw. anderweitige Komplikationen (Gefäße) darzustellen. Hieraus generiert sich in dieser Konstellation (absolute Kontraindikation für eine Kontrastmittel-CT) die Empfehlung für eine doppelte Schnittbildgebung.

Die aktuelle Literatur relativiert das Risiko eines kontrastmittelinduzierten Nierenversagens: Daten von großen Kohorten zeigen, dass bei akut relevant erkrankten Patienten das Risiko einer Nierenfunktionsstörung durch eine zusätzliche Kontrastmittelgabe nicht erhöht wird. So zeigen eine Arbeit der Mayo-Clinic, die retrospektiv ca. 20 000 Patienten mittels Propensity-Score-gestützter Analyse vergleicht, eine Metaanalyse aus dem Jahr 2018 mit mehr als 100 000 Patienten sowie eine epidemiologische Studie mit 5,9 Millionen Patienten, dass sich die Rate an akuter Nierenfunktionsverschlechterung nach CT-Bildgebung nicht zwischen Patienten mit und ohne KM-Gabe unterscheidet [126–128].

3.1.10. EMPFEHLUNG

Nach akuter stattgehabter idiopathischer Pankreatitis sollte im Intervall eine Endosonografie (oder MRT mit MRCP) zum Ausschluss einer Choledocholithiasis oder Raumforderung erfolgen.
Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad B, Konsens

Kommentar:

In einer prospektiven Fallserie mit 128 Patienten nach akuter stattgehabter idiopathischer Pankreatitis konnte durch die Kombination von EUS und MRCP in 50 % die Diagnose „idiopathisch“ revidiert werden [129]. Aus Gründen der Praktikabilität ist jedoch die Kombination beider Untersuchungen nicht prinzipiell zu emp-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

fehlen. Für die Auswahl des Verfahrens sind auch die örtlichen Begebenheiten mit Verfügbarkeit der Untersuchungsmodalitäten zu beachten. In Übereinstimmung mit der S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen empfehlen wir bei Verfügbarkeit beider Methoden das abgestufte Vorgehen mit primärer Endosonografie und bei negativem Untersuchungsergebnis nachfolgender MRT/MRCP.

4. Volumen- und Schmerztherapie, Intensivmedizinische Therapie bei akuter Pankreatitis

Neben der korrekten Diagnosestellung und Schweregradeinschätzung (Kapitel 1 bis 3) kommt der richtigen Therapie der Pankreatitis eine entscheidende Bedeutung in der Frühphase zu. Für die Prognose des Patienten spielt insbesondere die adäquate Flüssigkeitstherapie eine Rolle, da von dieser die Entwicklung und das Ausmaß von Pankreasnekrosen und somit mittelbar auch ein erheblicher Anteil der assoziierten Sterblichkeit abhängt. Im Sinne des Patientenwohls wiederum ist eine frühe und ausreichende Symptomkontrolle entscheidend. Unmittelbare Konsequenz der zutreffenden Einschätzung des prognostizierten Schweregrades der Erkrankung (Kapitel 2) ist die Wahl des passenden Versorgungsniveaus. Dies betrifft sowohl die Wahl des stationären Settings (Normalstation, Intermediate Care oder Intensivstation) als auch des richtigen Krankenhauses, um den Bedürfnissen des Patienten und Unabwägbarkeiten des Krankheitsverlaufs begegnen zu können. Erstmalig werden in dieser Leitlinie Kriterien definiert, durch welche sich ein auf Behandlung der akuten Pankreatitis spezialisiertes Zentrum auszeichnen sollte.

4.1. Volumentherapie

4.1.1. EMPFEHLUNG

Bei akuter Pankreatitis soll eine *kontrollierte* Volumentherapie durchgeführt werden.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Es gibt eine starke Evidenz-basierte Rationale für eine kontrollierte Volumentherapie. Mehrere RCTs [54, 130–134] und Kohorten-Studien [86, 135–141] bestätigen den Zusammenhang des Ausmaßes der Volumentherapie mit relevanten Outcomes einschließlich der Letalität. Sowohl eine zu geringe als auch eine überschießende Flüssigkeitszufuhr verschlechtern die Prognose (siehe unten). Daher sollte die Volumentherapie *kontrolliert* durchgeführt werden. Die *kontrollierte* Volumentherapie ist ein Konzept der Flüssigkeitszufuhr, das zunächst auf der ersten klinischen Einschätzung (Schock-Symptome, Dehydratation etc.), Labordaten (u. a. Hämatokrit, BUN) und ggf. weiteren verfügbaren Daten (Ultraschall, Echokardiografie, Hämodynamik) basiert. Im Verlauf wird es anhand stündlich kontrollierter Flüssigkeitszufuhr, Bilanzierung der Ausfuhr und Verlaufsbefunden laufend angepasst.

4.1.2. EMPFEHLUNG

Die kontrollierte Volumentherapie sollte unmittelbar nach Diagnosesicherung begonnen werden.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, Konsens, NKLM

Kommentar:

Die Volumentherapie sollte früh, d. h. unmittelbar nach Sicherung der Diagnose einer akuten Pankreatitis, begonnen werden. Mehrere Kohorten-Studien und mindestens ein RCT legen nahe, dass ein Volumendefizit frühzeitig (möglichst binnen 24 Stunden) ausgeglichen werden sollte [130, 136, 140].

Aufgrund der Pathophysiologie mit paralytischem Ileus, Erbrechen, reduzierter Flüssigkeitszufuhr, Flüssigkeits-Sequestration und generalisiertem Kapillarleck ist ein initiales Volumendefizit a priori sehr wahrscheinlich [142].

4.1.3. EMPFEHLUNG

Solange keine *zielgerichtete* Volumentherapie durchgeführt werden kann, sollten initial 200–250 ml/h zugeführt werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

Unter Annahme eines bereits bestehenden Flüssigkeitsdefizites kann eine initiale Bolus-Gabe sinnvoll sein.

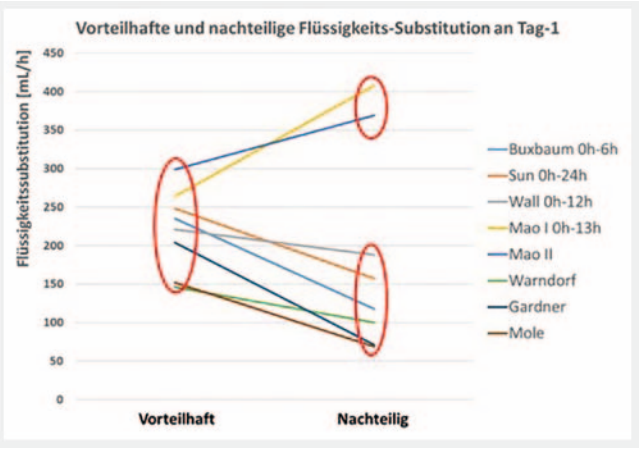
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Flüssigkeitsdefizit und optimale Infusionsgeschwindigkeit sind abhängig vom Schweregrad und individuell sehr unterschiedlich. Die unten genannten Infusions-Geschwindigkeiten sind stündliche Durchschnittswerte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme. Unter Annahme eines bereits bestehenden Flüssigkeitsdefizites kann eine initiale Bolus-Gabe sinnvoll sein (z. B. 7 ml/kg Körpergewicht über 30 Minuten). Die Bolus-Gabe sollte aber bei der kumulativen Infusionsrate berücksichtigt werden.

Mindestens 3 RCTs [130–132] und 6 Kohorten-Studien [136, 138–141, 143] fanden in Gruppenvergleichen Unterschiede in relevanten Outcomes einschließlich Letalität abhängig von der initialen Flüssigkeitszufuhr. Eine retrospektive Studie analysierte das Outcome von 1097 Patienten abhängig von der Flüssigkeitszufuhr unter Berücksichtigung des initialen Schweregrades [143]. Nach Adjustierung für verschiedene Risikofaktoren war eine Flüssigkeitsgabe von mindestens 6000 ml/24 h (250 ml/h) in den ersten 24 Stunden mit einer Reduktion der Letalität assoziiert (Odds Ratio 0,58; 95 %-Konfidenzintervall 0,34–0,98). Eine summarische Zusammenstellung (▶ **Abb. 1**) legt nahe, dass am Tag 1 eine Flüssigkeitszufuhr unter 150 ml/h nachteilig ist, aber eine Zufuhr über 250 ml/h in keiner Studie vorteilhaft war [144]. Eine Initial-Therapie mit 200–250 ml/h ist deshalb gut begründet, bis eine individualisierte zielgerichtete Therapie möglich ist.

Besondere individuelle Aspekte des Patienten (z. B. terminale Niereninsuffizienz, schwere Herzinsuffizienz) müssen berücksichtigt werden und können zu einer geringeren Substitutionsrate führen. Ebenso sollte die Substitutionsgeschwindigkeit bei starker Abweichung vom Normalgewicht angepasst werden.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 1** Zusammenfassung relevanter Studien zu vorteilhafter und nachteiliger initialer Flüssigkeitssubstitution (modifiziert nach Huber et al. [144]).

4.1.4. EMPFEHLUNG

Statt einer unflexiblen Standard-Therapie sollte eine zielgerichtete Volumentherapie durchgeführt werden.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens, NKLM

Kommentar:

Mehrere RCTs und Kohorten-Studien verglichen Standard-Therapie (meist basiert auf einfachen klinischen Parametern, ZVD, Urinausscheidung und in der Regel ohne festen Algorithmus) gegenüber zielgerichteten Therapien. 4 RCTs fanden basierend auf den vorgegebenen Zielen unterschiedliche Outcomes [130–133]. Ein RCT konnte keine Überlegenheit einer zielgerichteten Therapie zeigen [134]. Notwendigerweise hängt der Nutzen einer zielgerichteten Therapie von der Eignung der angestrebten Ziele ab [130–133, 139, 145]. Zusammenfassend spricht viel dafür, dass eine wiederholt und bedarfsweise angepasste und damit zielgerichtete Therapie einer unflexiblen Standard-Therapie überlegen ist.

4.1.5. EMPFEHLUNG

Die zielgerichtete Volumentherapie bei schwerer akuter Pankreatitis sollte sich u. a. an BUN (bzw. Serum-Harnstoff), Hämatokrit und Parametern des erweiterten hämodynamischen Monitorings orientieren. Der zentrale Venendruck ZVD sollte nicht als Ziel einer zielgerichteten Volumentherapie verwandt werden.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens, NKLM

Kommentar:

Eine Reihe einfacher klinisch-chemischer Parameter (Hämatokrit, BUN [alternativ Serum Harnstoff]) ist stark mit dem Outcome der Patienten assoziiert [49, 77, 90, 135, 137, 146, 147]. In einem RCT war eine zielgerichtete Therapie unter Berücksichtigung dieser Parameter mit einem besseren Outcome assoziiert [135]. Daher sind Hämatokrit und BUN naheliegende initiale Therapieziele. Der früher häufig verwandte ZVD ist insbesondere bei der akuten Pankreatitis keine geeignete Zielgröße zur Volumensteuerung [145, 148]. Mehrere Beobachtungs- und Kohortenstudien sowie eine tierexperimentelle Studie legen nahe, dass ein erweitertes hämodynamisches Monitoring (transpulmonale Thermodilution, Pulskonturanalyse) geeignete hämodynamische Zielgrößen wie globales enddiastolisches Volumen GEDV, extravaskuläres Lungenwasser EVLW, Herzzeitvolumen HZV und Variabilität der arteriellen Blutruckkurve (Schlagvolumenvariation SVV) erfasst [139, 145, 148, 149]. Auch die Echokardiografie kann bei der Steuerung der Volumensubstitution hilfreich sein.

4.1.6. EMPFEHLUNG

Persistenz und Rückbildung von Organversagen sowie der SIRS-Kriterien sollten zur Beurteilung des Ansprechens auf die initiale Volumentherapie herangezogen werden.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B starker Konsens

Kommentar:

In mehreren RCTs und Kohorten-Studien wurden Auftreten, Persistenz und Rückbildung von Organversagen sowie der SIRS-Kriterien (Systemic Inflammatory Response Syndrome) als Gradmesser für das Ansprechen auf die initiale Volumentherapie herangezogen [90, 134, 139, 140, 147]. Da die meisten dieser Kriterien zudem in der Atlanta-Klassifikation enthalten sind [20], sollten Organversagen und SIRS-Kriterien zur Bewertung des Ansprechens auf die initiale Volumentherapie benutzt werden.

Da hämodynamische Änderungen schneller und sensitiver erfasst werden als die meisten Organversagen, sollten auch Parameter des obligaten (RR; Herzfrequenz) und erweiterten Monitorings zur Bewertung des Ansprechens auf die initiale Volumentherapie herangezogen werden.

4.1.7. EMPFEHLUNG

Die initiale Volumentherapie soll vorwiegend mit Ringer-Laktat-Lösung durchgeführt werden.
Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Bei mäßiger Datenlage spricht aufgrund des hohen initialen Flüssigkeitsbedarfes und schädlicher Effekte einzelner Kolloide vieles für eine Flüssigkeits-Substitution durch Kristalloide. Da mindestens ein RCT [134] Vorteile für Ringer-Laktat-Lösung sowie eine Meta-Analyse [150] (signifikant reduzierte Rate an Systemic Inflammatory Response Syndrome SIRS) gegenüber 0,9 %iger Kochsalz-Lösung zeigte, sollte die initiale Hydrierung mit Ringer-Laktat durchgeführt werden. Ein positiver Effekt der zusätzlichen Gabe von Fresh Frozen Plasma in einem dreiarmigen RCT wurde bisher nicht validiert [133].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

4.2. Schmerztherapie

4.2.1. EMPFEHLUNG

Die Schmerztherapie sollte bei starken Schmerzen mit Opioiden (vorzugsweise mit Buprenorphin und Pethidin) durchgeführt werden.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens
Auf Intensivstationen kann die Peridural-Anästhesie angewandt werden.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Aufgrund der sehr starken Schmerzen werden überwiegend Opioide eingesetzt, obwohl diese Substanzgruppe den paralytischen Ileus bei akuter Pankreatitis weiter verstärkt. Da die potenzielle Opiat-Nebenwirkung des Sphinkter-Oddi-Spasmus bei Buprenorphin und Pethidin geringer ausgeprägt ist, sollten diese Opiate bevorzugt werden [151, 152]. Es liegen allerdings keine Daten vor, dass die in Deutschland weit verbreiteten Wirkstoffe Piritramid, Morphin und Fentanyl, Sufentanil die Prognose verschlechtern.

Mindestens 2 RCTs zeigten, dass Opioide den Bedarf an zusätzlichen Analgetika stärker senken als Nicht-Opiat-Analgetika.

Mindestens ein RCT belegt, dass Buprenorphin zu einer besseren Schmerzreduktion führt als i. v. Procain. In einem weiteren RCT führte zusätzliches i. v. Procain nicht zu einer Einsparung der Opiat-Dosis gegenüber alleiniger Opiat-Therapie [153].

Die Datenlage zur Kombination von Nicht-Opioiden (z. B. Metamizol) mit Opioiden analog dem WHO-Schema zur Schmerz-Therapie ist nicht ausreichend für eine klare Empfehlung.

Die Peridural-Anästhesie führt auch ohne zusätzliche Analgesie bei den meisten Patienten zu einer ausreichenden Schmerztherapie [154, 155]. In einer retrospektiven Studie war die Peridural-Anästhesie mit einer reduzierten Letalität verbunden [155].

4.2.2. EMPFEHLUNG

Bei Opioid-Therapie sollte besonders auf Darmparalyse und Atemdepression geachtet werden. Bei Periduralanästhesie sollte eine Kreislaufüberwachung durchgeführt werden.
Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

In mehreren RCTs lag die Nebenwirkungsrate von Opioiden nicht über der von Nicht-Opiat-Analgetika (Level 1) [151]. Neben lokalen Komplikationen führt die Peridural-Anästhesie bei knapp 10 % der Patienten zu Interventions-bedürftigen Kreislauf-Nebenwirkungen und kann damit nur unter Intensivbedingungen angewandt werden (Level 3) [154].

4.2.3. EMPFEHLUNG

Zur Schmerztherapie können Kombinationen verschiedener Analgetika angewandt werden.
Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Kommentar:

Die gegenwärtige Datenlage erlaubt keine Empfehlung bestimmter Kombinationen von Analgetika bei der akuten Pankreatitis [151]. Im Einzelfall kann die Kombination mit nicht steroidalen Analgetika oder die Therapie mittels Peridural-Katheter sinnvoll sein.

4.3. Intraabdomineller Druck und abdominelles Kompartment-Syndrom

Steigender intraabdomineller Druck, intraabdomineller Hypertonus und intraabdominelles Kompartment-Syndrom sind schwerwiegende Komplikationen der akuten Pankreatitis mit hohem Risiko des Organversagens und assoziierter Letalität. Es werden hier die Möglichkeiten zur Bestimmung des intraabdominellen Drucks sowie die Definition von intraabdominellem Hypertonus und Kompartment-Syndrom in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der World Society of Abdominal Compartment Syndrome dargestellt. Die Datenlage zur Therapie dieser Komplikation ist eingeschränkt, weshalb sie nur als Kommentar Erwähnung findet.

4.3.1. EMPFEHLUNG

Der intraabdominelle Druck sollte mittels Blasendruckmessung bestimmt werden.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Nach den Leitlinien der Experten-Kommission *World Society of Abdominal Compartment Syndrome* sollte der intraabdominelle Druck mittels Blasendruckmessung in flacher Lage in End-Exspiration nach Instillation von 25 mL NaCl in die Blase gemessen werden. Die Werte sollen in mmHg bezogen auf den Referenzdruck in der mittleren Axillarlinie gemessen werden [156, 157].

4.3.2. EMPFEHLUNG

Intraabdomineller Hypertonus und Kompartment-Syndrom sollten gemäß der Experten-Kommission World Society of Abdominal Compartment (WSACS) definiert werden.
Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Nach den Definitionen der Experten-Kommission *World Society of Abdominal Compartment (WSACS)* gelten folgende Definitionen [156, 157]:

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Normbereich:

Gesunde	~0 mmHg
Intensivpatienten	5–7 mmHg
Übergewichtige	7–14 mmHg

Intraabdomineller Hypertonus:

Grad I	12–15 mmHg
Grad II	16–20 mmHg
Grad III	21–25 mmHg
Grad IV	> 25 mmHg

Abdominelles Kompartment-Syndrom

Intraabdomineller Hypertonus > 20 mmHg UND Neu aufgetretenes Organversagen

4.3.3. Kommentar zur Therapie des intraabdominellen Hypertonus und Kompartment-Syndroms

Ein abdominelles Kompartment-Syndrom sollte mittels Entleerung intraluminaler Inhalte und raumfordernder Läsionen sowie mittels Optimierung der Bauchwand-Compliance und Flüssigkeitszufuhr unter hämodynamischem Monitoring behandelt werden. Bei drohendem oder etabliertem ACS sollten primär alle Maßnahmen zur Senkung eines intraabdominellen Hypertonus ausgeschöpft werden [156, 157]:

1.) Entleerung intraluminaler Inhalte durch Magensonde, Darmrohr, Prokinetika, Reduktion der enteralen Ernährung, Einläufe und ggf. intrakolonischer Dekompressionssonde

2.) Entleerung intraabdomineller raumfordernder Läsionen durch Punktion, Drainage oder operatives Vorgehen

3.) Verbesserung der Bauchwand-Compliance durch Sedierung, Analgesie, ggf. Relaxierung, Vermeidung von einschnürenden Bauchverbänden, umgekehrte Trendelenburg-Position

4.) Optimierte Flüssigkeitszufuhr durch Vermeidung und ggf. Korrektur einer zu positiven Bilanzierung

5.) Optimierte systemische und regionale Perfusion mittels erweitertem hämodynamischem Monitoring und zielgerichteter Flüssigkeitstherapie

Sollte ein abdominelles Kompartment-Syndrom trotz dieser Maßnahmen auftreten oder fortbestehen, kann eine Dekompressions-Laparotomie durchgeführt werden. Diese Empfehlungen beruhen überwiegend auf systematischen Reviews z. T. hochwertiger, aber inkonsistenter Studien, was zur ungewöhnlichen Bewertung „Level 1; Empfehlungsgrad D“ durch die WSACS führte [156, 157].

4.4. Verlegung auf Intensivstation und/oder spezialisiertes Zentrum

4.4.1. EMPFEHLUNG

Patienten sollten bei Vorliegen prognostisch ungünstiger Marker (u. a. BISAP-Score ≥ 3, APACHE-II-Score ≥ 8, Ranson-Score ≥ 3, Hämatokrit-Erhöhung [≥ 44 % beim Mann, ≥ 40 bei der Frau], BUN ≥ 25 mg/dl; Anstieg des SOFA-Scores um ≥ 2 Punkte) auf eine Intensivstation verlegt werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Viele Prognosemarker für den schweren Verlauf einer akuten Pankreatitis haben einen hohen *negativ* prädiktiven Wert, aber einen niedrigen *positiv* prädiktiven Wert. Das heißt, nicht jeder Patient, der diese Kriterien erfüllt, wird einen schweren Verlauf erleiden, aber eine schwere Pankreatitis ist unwahrscheinlich, wenn diese Kriterien *negativ* sind.

Unter anderem Patienten mit einem BISAP-Score ≥ 3 und einem APACHE-II-Score ≥ 8 haben eine relevante Letalität, sodass eine zumindest initiale Intensivüberwachung für Patienten mit diesen oder anderen prognostisch ungünstigen Markern (u. a. Ranson-Score ≥ 3, Hämatokrit-Erhöhung [≥ 44 % beim Mann, ≥ 40 bei der Frau], BUN ≥ 25 mg/dl) empfohlen wird [90, 158, 159].

4.4.2. EMPFEHLUNG

Bei absehbar schwerem Verlauf und/oder Auftreten von Organversagen sollte die Verlegung des Patienten an ein spezialisiertes Zentrum erwogen werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

Kommentar:

Mehrere Studien legen einen „Volume-Outcome“-Effekt bei akuter Pankreatitis mit besserem Outcome einschließlich Überleben, kürzerer Liegezeit und Verbrauch von weniger Ressourcen bei Behandlung in spezialisierten Zentren nahe [160, 161]. In Analogie zeigte sich bei Pankreas-chirurgischen Eingriffen ein besseres Outcome in High-Volume-Zentren [162].

4.4.3. EMPFEHLUNG

Ein für akute Pankreatitis spezialisiertes Zentrum sollte kontinuierlich über eine Intensivstation, eine diagnostische und interventionelle Radiologie, eine diagnostische und interventionelle Endoskopie und eine Chirurgie jeweils mit Expertise in der Behandlung der akuten Pankreatitis verfügen.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Minimalanforderungen an ein für akute Pankreatitis spezialisiertes Zentrum sind:

1.) > 115 stationäre Aufnahmen pro Jahr [160, 161].

2) Intensivstation mit Expertise in der Behandlung der akuten Pankreatitis (> 15 behandelte Intensivpatienten mit Pankreatitis pro Jahr).

3.) Radiologie mit durchgehender Verfügbarkeit und Expertise in diagnostischer und therapeutischer Computertomografie einschließlich Nekrosen-Punktion und Drainage.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

4.) Endoskopie mit Expertise in diagnostischer und therapeutischer ERC(P) und EUS zur endoskopischen Drainage bzw. Nekrosektomie.

5.) Chirurgie mit Expertise in minimal-invasiver und invasiver Pankreas-Chirurgie.

5. Antibiotika, Probiotika und Ernährung bei akuter Pankreatitis (Prävention und Therapie infektiöser Komplikationen)

Obwohl die akute Pankreatitis als primär sterile Entzündung der Bauchspeicheldrüse definiert ist, sind infektiöse Komplikationen im Krankheitsverlauf häufig und für die Prognose bedeutend. Im folgenden Kapitel werden Empfehlungen zum rationalen Einsatz von Antibiotika und Probiotika in der Prävention und Therapie infektiöser Komplikationen bei akuter Pankreatitis gegeben.

5.1. Antibiotikatherapie bei akuter Pankreatitis

5.1.1. EMPFEHLUNG

Eine prophylaktische Antibiotikatherapie sollte bei mildem/mild prognostiziertem Verlauf der akuten Pankreatitis nicht erfolgen.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, NKLM

Klug Entscheiden Empfehlung

Kommentar:

Antibiotika werden bei der akuten Pankreatitis immer noch häufig und ungezielt eingesetzt [163, 164]. Während bei der schweren bzw. nekrotisierenden akuten Pankreatitis zahlreiche Studien existieren, liegen für die milde akute Pankreatitis nur wenige ältere Untersuchungen vor, die gezielt die Frage nach einer antibiotischen Prophylaxe betrachteten. Diese fanden unter antibiotischer Therapie weder eine Verkürzung des stationären Aufenthaltes noch von Komplikationen [165, 166].

5.1.2. EMPFEHLUNG

Eine prophylaktische Antibiotikatherapie bei prognostizierter schwerer Pankreatitis kann zur Vermeidung infektiöser Komplikationen nicht generell empfohlen werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

5.1.3. EMPFEHLUNG

Wird bei septischem Krankheitsbild und V. a. infizierte (peri-)pankreatische Nekrose (Klinik, Labor und Bildgebung) eine antiinfektiöse Therapie begonnen, so kann bis zum Vorliegen eines Antibiogramms ein Carbapenem gewählt werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens, NKLM

Kommentar:

Eine Metaanalyse von 8 prospektiven randomisierten Studien mit Antibiotikatherapie zeigte eine Senkung der Letalität unter Antibiose [167], wobei dieser Vorteil nur bei einigen Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis zu beobachten war. Zu erwähnen ist ferner, dass der Schweregrad der akuten Pankreatitis in den eingeschlossenen Studien sehr heterogen war. Eine Metaanalyse und eine RCT zeigten eine signifikante Senkung der Letalität von 14 % auf 7 % bzw. 35 % auf 22 % [168, 169]. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von 11 RCTs mit insgesamt 747 Patienten zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Letalität (OR, 0,71; 95 % CI, 0,44–1,15; p = 0,16), lediglich die Häufigkeit von infizierten Pankreasnekrosen war in der Antibiotikagruppe signifikant reduziert (OR, 0,59; 95 % CI, 0,42–0,84; p = 0,004) [170]. Eine Empfehlung für eine prophylaktische Antibiotikagabe bei prognostizierter schwerer akuter Pankreatitis kann auf der Grundlage dieser sehr heterogenen und in den Ergebnissen nicht eindeutigen Studien nicht gegeben werden. Dennoch stellt diese Fragestellung einen „unmet medical need“ dar und sollte Gegenstand künftiger klinischer Studien sein.

Infektiöse Begleiterkrankungen jeglicher Art müssen allerdings sowohl bei der milden als auch schweren akuten Pankreatitis einkalkuliert werden, da sie in bis zu 37 % aller akuten Pankreatitiden auftreten können [171]. Liegen infektiöse Begleiterkrankungen wie z. B. Cholangitiden, Harnwegsinfekte und Pneumonien vor, so wird eine antibiotische Therapie empfohlen.

5.1.4. EMPFEHLUNG

Eine prophylaktische Gabe von Antibiotika zur Prävention einer Cholangitis kann aktuell nicht empfohlen werden.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Kommentar:

Studien, die eine prophylaktische Antibiotikagabe zur Verminderung einer Cholangitis bei akuter biliärer Pankreatitis untersuchen, sind nicht publiziert.

5.1.5. EMPFEHLUNG

Eine selektive Darmdekontamination kann auf Boden der limitierten Datenlage bei akuter Pankreatitis nicht generell empfohlen werden.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Kommentar:

Zu diesem Thema existiert insgesamt nur wenig richtungsweisende Literatur, weswegen auch aktuelle Guidelines anderer Vereinigungen meist nur eine randomisiert kontrollierte Studie aus dem Jahr 1995 zitieren. Hier findet die selektive Dekontamination mit einer Mischung der Antibiotika Colistin, Norfloxacin und Amphotericin lokal in der Mundhöhle und im Rektum statt, wodurch sich eine Reduktion von Mortalität, Anzahl an Laparotomien sowie infizierten Nekrosen erzielen lies [172]. Gleichzeitig wurden aber auch systemische Antibiotika verabreicht, was die Interpretation dieser Daten

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

sehr erschwert [172]. Weiterführende aktuellere Arbeiten mit verbessertem Design finden sich nicht [2, 173]. Da auch bei der systemischen Antibiotikaprophylaxe ein Benefit fast nur in RCTs vor dem Jahr 2000 nachgewiesen wurde, könnte ein ähnlicher Bias vorliegen, der am ehesten durch die zu dieser Zeit grundsätzlich andere Therapie der AP bedingt sein könnte [174, 175].

5.2. Probiotikatherapie bei akuter Pankreatitis

5.2.1. EMPFEHLUNG

Eine Gabe von Probiotika zur Vermeidung infektiöser Komplikationen soll nicht erfolgen.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, Konsens

Kommentar:

Eine randomisiert kontrollierte Doppelblindstudie untersuchte bei 298 Patienten mit vorhergesagt schwerer Pankreatitis ([APACHE II] Score ≥ 8, Imrie-Score ≥ 3, oder C-reaktives Protein > 150 mg/l) die Gabe einer Probiotikamixtur. Die Studie musste aufgrund erhöhter Darmischämieraten mit tödlichem Ausgang abgebrochen werden (n = 9 vs. n = 0). Unabhängig von der erhöhten Rate an Darmischämien, war auch insgesamt die Mortalität im Verumarm höher (28 % vs. 6 %) [176]. Zwischenzeitlich wurden zu dieser Studie mehrere Kommentare veröffentlicht u. a. auch von niederländischen Aufsichtsbehörden, worin das Studiendesign per se und die Meldepflicht während der Studienphase kritisiert werden [177, 178]. Letztlich konnte aber kein Zusammenhang zwischen Studiendesign und erhöhter Mortalität hergestellt werden [179, 180]. Eine aktuelle Metaanalyse, die 6 Studien mit insgesamt 536 Patienten zusammenfasst, findet weder eine positive noch eine negative Beeinflussung des Verlaufs einer akuten Pankreatitis durch die Gabe von Probiotika, sieht aber weiteren Studienbedarf zur Klärung der exakten Probiotikaformulierung, des Applikationszeitpunkts, der Dosierung und der spezifischen Behandlungsdauer [181]. Eine weitere Metaanalyse bestätigt diese Einschätzung [182]. Eine aktuelle retrospektive Arbeit findet ebenfalls keine negativen Auswirkungen durch die Gabe von Probiotika [183]. Eine Arbeit, die die Daten der PROPATRIA-Studie nochmals analysierte, kommt zu der Schlussfolgerung, dass die gleichzeitige Verabreichung von fermentierbaren Kohlenhydraten limitiert sowie die Dosis der Probiotika erhöht und der Therapiestart schneller hätte erfolgen müssen, um einen potenziellen Effekt zu ermitteln [179]. Passend hierzu findet eine prospektive Arbeit mit frühem Beginn der Probiotikagabe (24–48 h) keinerlei negativen Folgen, vielmehr eine geringere Rate an superinfizierten Nekrosen [184]. Weitere Auswertungen im Patientenkollektiv der PROPATRIA-Studie erbrachte zwar insgesamt eine geringere bakterielle Translokation, aber passend zum Outcome der Studie eine wiederum erhöhte Translokation bei Patienten mit schwerer Pankreatitis [185]. Damit kann zwar derzeit keine Empfehlung ausgesprochen werden, aber es wird angemerkt, dass weitere Studien notwendig sind, um die komplexe Thematik besser zu verstehen.

5.3. Ernährung bei akuter Pankreatitis

Aus dem intensivmedizinischen Kontext ist bekannt, dass eine adäquate Ernährung zur Prävention infektiöser Komplikationen beitragen kann. Dies geschieht wahrscheinlich sowohl durch die Verhinderung einer schweren Katabolie wie auch durch einen förderlichen Einfluss auf die Integrität der Darmmukosa. Inwiefern sich diese Erkenntnisse auf die Therapie der akuten Pankreatitis anwenden lassen, wird im Folgenden besprochen.

5.3.1. EMPFEHLUNG

Bei der milden Pankreatitis soll dem Patienten innerhalb des ersten Tages nach Krankenhausaufnahme eine orale Kost angeboten werden.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Der richtige Zeitpunkt zum Beginn des Kostaufbaus bei der akuten Pankreatitis ist ein kontrovers diskutiertes Thema. In aktuellen Studien variiert der Beginn des Kostaufbaus bei der milden Pankreatitis von umgehend nach Krankenhausaufnahme bis zum Beginn erst nach Wiederauftreten von Darmgeräuschen, Schmerzresolution und fallenden Lipasewerten.

Eine Metanalyse von 165 Patientendaten (100 Patienten mit Start der enteralen Ernährung innerhalb von 24 Stunden, 65 Patienten mit Start der enteralen Ernährung später als 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme) aus 8 randomisierten Studien zeigte für die frühe Ernährung eine Reduktion des kombinierten Endpunktes (Mortalität, infizierte Pankreasnekrose und Organversagen) von 45 % auf 19 % (OR 0,44; 95 % CI 0,2–0,96). Beim sekundären Endpunkt Organversagen kam es zu einer Abnahme von 42 % auf 16 % (OR 0,42; 95 % CI 0,19–0,94) [186].

In 3 randomisierten, kontrollierten Studien wurde die Krankenhausverweildauer bei Patienten mit milder akuter Pankreatitis in Abhängigkeit vom frühen Beginn der oralen/enteralen Ernährung analysiert. Eckerwall et al. zeigten bei 60 Patienten (nüchtern vs. sofortiger oraler Kostaufbau), dass bei früher Ernährung die Krankenhausverweildauer von 6 auf 4 Tage signifikant verkürzt war [187]. Auch Larino-Noia et al. konnten zeigen, dass ein oraler Kostaufbau nach Einsetzen von Darmgeräuschen sicher und zügig durchgeführt werden konnte. Auch in dieser Arbeit konnte die Krankenhausverweildauer durch den frühen oralen Kostaufbau signifikant gesenkt werden (5 vs. 7 Tage, p = 0,001) [188]. Li et al. ernährten Patienten mit milder Pankreatitis, sobald ein Hungergefühl einsetzte. Auch hierdurch verkürzte sich die Verweildauer relevant von 10,4 auf 6,8 Tage [189].

Eine retrospektive Observationsstudie konnte bei 12,4 % der Patienten eine Intoleranz gegenüber dem Kostaufbau nachweisen. Begünstigende Faktoren waren eine Hypertriglyceridämie-induzierte Pankreatitis, eine über das 2-fache der Norm erhöhte Lipase und ein sofortiger oraler Kostaufbau [190].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

5.3.2. EMPFEHLUNG

Bei Patienten mit milder/prognostiziert milder Pankreatitis soll keine total parenterale Ernährung erfolgen.
Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Eine Metaanalyse von 6 randomisierten, kontrollierten Studien, die eine total parenterale Ernährung mit einer enteralen Ernährung verglichen, konnte eine signifikant niedrigere Infektionshäufigkeit (RR 0,45; 95 % CI 0,26 zu 0,78; p = 0,004) für die enterale Ernährung nachweisen. Auch chirurgische Interventionen zur Kontrolle der Pankreatitis waren in der enteralen Ernährungsgruppe seltener (RR 0,48; 95 % CI 0,22 zu 1,0; p = 0,05). Ebenso zeigte sich die Krankenhausverweildauer signifikant verkürzt (im Mittel 2,9 Tage; 1,6 zu 4,3 Tagen; p < 0,001) [191]. Dieser Punkt konnte durch eine aktuelle retrospektive Analyse bestätigt werden [192].

5.3.3. EMPFEHLUNG

Eine enterale Ernährung sollte bei schwerem bzw. prognostiziert schwerem Verlauf so früh wie möglich begonnen werden.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens, NKLM

Kommentar:

Grundsätzlich ist eine enterale einer totalen parenteralen Ernährung (TPN) sowohl in der milden als auch schweren akuten Pankreatitis vorzuziehen, sofern hierfür keine Kontraindikationen bestehen [193–195].

Die enterale Ernährung sollte frühzeitig, d. h. möglichst innerhalb von 48 Stunden, eingeleitet werden: 2 Meta-Analysen, eine aus 12 randomisiert kontrollierten Studien [196] und eine weitere aus 11 Studien, worunter sich 9 randomisiert kontrollierte Studien und 2 retrospektive Analysen befanden [197], mit vorwiegend schwerer oder prognostiziert schwerer akuter Pankreatitis konnten zeigen, dass eine frühe enterale Ernährung innerhalb von 24 bzw. 48 Stunden mit einer Reduktion von Infektionen assoziiert war. Die Meta-Analyse von Li X et al. konnte zudem eine Reduktion der Mortalität nachweisen [196]. Allerdings waren die Art der Interventionen in den Kontrollgruppen in beiden Meta-Analysen heterogen, da sowohl mit TPN als auch später enteraler Ernährung verglichen wurde. Eine retrospektive Auswertung an Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis bestätigte eine Reduktion infizierter Nekrosen, Intensivaufnahmen und Mortalität unter frühzeitiger enteraler Ernährung innerhalb von 48 Stunden [198].

Zur Frage, inwieweit bei schwerer akuter Pankreatitis gleich eine orale Gabe von Nahrung begonnen werden soll, bestehen weitaus weniger Daten: Der Beginn mit oraler Kost auf Wunsch des Patienten scheint nicht zu vermehrten Komplikationen zu führen und den Krankenhausaufenthalt zu verkürzen [199]. In einer prospektiven multizentrischen Studie (PYTHON-Studie) an Patienten mit akuter Pankreatitis und prognostiziert schwerem Verlauf zeigte ein Vergleich von alleiniger oraler Ernährung 72 Stunden nach Krankenhausaufnahme mit nasojejunal verabreichter Sondenkost innerhalb von 24 Stunden keine höhere Letalität oder vermehrt Infektionen [196]. Ist die orale Nahrungsaufnahme allerdings unzureichend, so sollte additiv eine Sondenkost erfolgen. Dies war in der PYTHON-Studie bei fast ein Drittel der Patienten der Fall.

5.3.4. EMPFEHLUNG

Als enterale Kostform sollte eine hochmolekulare Sondenkost verwendet werden.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Die enterale Ernährung hat eine protektive Wirkung auf die Integrität der Darmmukosa und stimuliert die Peristaltik. Sie sollte deswegen frühzeitig eingeleitet werden. Zur enteralen Ernährung bei schwerer akuter Pankreatitis liegen mehrere prospektive Studien vor, die sowohl hochmolekulare als auch niedermolekulare Sondenkost einsetzen. Es werden sowohl normo- (1 kcal/ml) als auch hochkalorische (1,5 kcal/ml) Sondennahrung verwendet [193, 195, 200, 201]. Das kalorische Ziel sollte 20–25 kcal/kg pro Tag betragen [200, 202]. Eine indirekt adjustierte Meta-Analyse aus 10 randomisierten kontrollierten klinischen Studien an insgesamt 438 Patienten, die hochmolekulare polymere Sondenkost mit elementarer bzw. semi-elementarer Nahrung verglich, fand keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich infektiöser Komplikationen und Letalität [203]. Demnach kann primär eine hochmolekulare enterale Ernährung eingesetzt werden, wenn diese vom Patienten toleriert wird. Auch die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin zur klinischen Ernährung in der Gastroenterologie empfiehlt die Verwendung hochmolekularer Diäten und nur bei Unverträglichkeit das Ausweichen auf niedermolekulare Diäten [204].

5.3.5. STATEMENT

Die Ernährung via nasojejunaler oder nasogastraler Sonde sind als gleichwertig anzusehen.
Evidenzlevel 1, starker Konsens

Kommentar:

3 kleinere RCTs haben versucht, diese Frage bei der schweren akuten Pankreatitis zu beantworten, wobei kein Unterschied in den beiden Applikationsformen nachweisbar war [205–207]. Mehrere Metaanalysen unterstützen diese Einschätzung [208, 209]. Vor allem bei der Magenausgangsstenose bzw. ausgeprägtem gastroösophagealem Reflux kann jedoch die nasojejunale Sondenernährung ggf. mit gastralem Drainageschenkel von Vorteil sein [196, 210, 211].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

6. Akute biliäre Pankreatitis und Therapie biliärer Komplikationen

Neben Alkohol sind Gallensteine die häufigste Ursache für eine akute Pankreatitis in Deutschland. Das Erkennen einer biliären Pankreatitis hat unmittelbare Konsequenzen für die akute Therapie wie auch die Rezidivprophylaxe bei akuter Pankreatitis. In der akuten Phase stehen zunächst die korrekte Diagnose der biliären Ursache und das Erkennen einer Cholangitis im Vordergrund. In Anhängigkeit vom Schweregrad und dem Vorliegen einer anhaltenden Gallengangsobstruktion wird im weiteren Verlauf die Notwendigkeit einer endoskopischen Diagnostik und ggf. Therapie sowie der Zeitpunkt einer Cholezystektomie bestimmt. Das folgende Kapitel behandelt die Diagnostik der biliären Pankreatitis und Cholangitis, die Indikation zur ERC(P), rationalen Einsatz weiterer diagnostischer Mittel und Empfehlungen zur Vermeidung eines Rezidivs.

6.1. Definition und Diagnostik bei akuter biliärer Pankreatitis

6.1.1. EMPFEHLUNG

Die Diagnose einer biliären Pankreatitis sollte nicht aufgrund eines einzigen klinischen oder laborchemischen Parameters gestellt werden. Das Vorliegen einer biliären Pankreatitis ist wahrscheinlich, wenn eine Kombination aus Anamnese (bekanntes Gallensteinleiden, Familienanamnese), Laborparametern (erhöhte Transaminasen und Cholestaseparameter) und Bildgebung (Ultraschall, EUS, MRT/MRCP, CT) auf eine biliäre Genese hindeutet.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Der transabdominelle Ultraschall sollte bei Aufnahme als primäre Schnittbildgebung durchgeführt werden, um eine Cholezystolithiasis oder Choledocholithiasis mit erweiterten intra- oder extrahepatischen Gallenwegen zu diagnostizieren. Insbesondere das Vorliegen von vielen kleinen Gallenblasensteinen unterstützt die Diagnose einer biliären Pankreatitis [212]. In Fällen einer unklaren Genese der Pankreatitis kann die EUS oder MRT/MRCP herangezogen werden, um die biliäre Genese festzustellen. Die EUS kann bei unklarer Ätiologie der Pankreatitis mit einer hohen Treffsicherheit den biliären Ursprung feststellen und ist in einer Metaanalyse der MRT/MRCP überlegen [58]. Auch wenn eine Reihe an Studien gezeigt hat, dass einzelne Laborwerte keine zuverlässige Aussage über eine biliäre Ätiologie der Pankreatitis erlauben [213], so scheint eine > 3-fach erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) innerhalb der ersten 48 h nach Symptombeginn einen positiv prädiktiven Wert von größer als 85 % zu haben [49, 214–216].

6.1.2. EMPFEHLUNG

Die klinische Diagnose der akuten Cholangitis kann häufig nicht ausreichend sicher allein durch das Vorliegen der Charcot-Trias aus rechtsseitigem Oberbauchschmerz, Bilirubinerhöhung und Fieber > 38,4 °C gestellt werden. Bei Gallengangserweiterung und erhöhten Cholestase- und Entzündungsparametern steigt die diagnostische Genauigkeit. Die Erhöhung systemischer Entzündungsparameter, Oberbauchschmerzen und Bilirubinerhöhung können jedoch durchaus auch ohne Cholangitis im Rahmen einer akuten biliären Pankreatitis auftreten und erschweren die Abgrenzung einer akuten Cholangitis erheblich.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad 0, Konsens, NKLM

Kommentar:

Die klinische Präsentation einer akuten Cholangitis verläuft nicht immer typisch und kann allein anhand der Charcot-Trias nur mit einer Sensitivität zwischen 50–70 % gestellt werden, zumal der Symptomkomplex häufig nicht vollständig vorliegt. In Kombination mit bildmorphologischen und laborchemischen Zeichen der biliären Abflussstörung (Erweiterung der extra- und intrahepatischen Gallenwege, Choledocholithiasis, Erhöhung der Cholestaseparameter und Transaminasen) und dem Vorliegen systemischer Entzündungszeichen (Leukozytose, Leukopenie, CRP-Erhöhung) steigt die Treffsicherheit bei der Diagnose einer akuten Cholangitis in retrospektiven asiatischen Studien erheblich an [217, 218].

Die primäre Bildgebung zur Darstellung der Gallenwege sollte der transabdominelle Ultraschall sein. Dieser kann bei Verdacht auf eine akute Cholangitis direkt in der Notaufnahme durchgeführt werden [219]. Die EUS, MRCP und auch die CT können danach eingesetzt werden, sollte es diagnostische Unsicherheiten geben. Wenn verfügbar, ist eine großzügige Indikation zur EUS zu stellen, da diese in direkter ERCP-Bereitschaft durchgeführt werden kann. Charakteristische endosonografische Zeichen der Cholangitis sind eine diffuse konzentrische Wandverdickung des Gallengangs von > 1,5 mm sowie der Nachweis von nicht echofreiem Ganginhalt ohne Schallschatten [220]. Im MRT können sich erhöhte periduktale Signalintensitäten im T2-gewichteten Bild, eine transiente periduktale Signalabschwächung sowie eine Wandverdickung der extrahepatischen Gallengänge darstellen [221]. In der CT kann sich eine Cholangitis über ein transientes inhomogenes Enhancement des Leberparenchyms in der arteriellen Phase und einem peribiliären Ödem demarkieren [222–224].

Im Kontext der biliären Pankreatitis ist die begleitende Cholangitis jedoch deutlich schwieriger zu diagnostizieren, da sowohl klinische Symptomatik (Bauchschmerzen), Cholestaseparameter und Bildgebung, als auch systemische Entzündungsparameter alleine durch eine biliäre Pankreatitis mit Obstruktion der Gallenwege, jedoch ohne Vorliegen einer akuten Cholangitis auftreten können. Klinische Studien, die diese diagnostische Unsicherheit adressieren, konnten im Rahmen der Literatursuche nicht identifiziert werden. Diese Frage sollte daher Gegenstand zukünftiger klinischer Studien sein.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

6.2. Therapie der akuten biliären Pankreatitis

6.2.1. EMPFEHLUNG

Eine ERCP soll nicht bei milder biliärer Pankreatitis ohne Cholangitis und/oder fehlendem Nachweis einer Choledocholithiasis oder fehlender Gallengangsobstruktion durchgeführt werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

6.2.2. EMPFEHLUNG

Eine ERCP sollte nicht bei vorhergesagter schwerer und komplizierter biliärer Pankreatitis ohne Cholangitis und/oder fehlendem Nachweis einer Choledocholithiasis oder fehlender Gallengangsobstruktion durchgeführt werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

6.2.3. EMPFEHLUNG

Patienten mit akuter biliärer Pankreatitis mit begleitender Cholangitis sollen einer ERCP mit Sphinkterotomie unterzogen werden.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

6.2.4. EMPFEHLUNG

Patienten mit einer biliären Pankreatitis und nachweisbarer Choledocholithiasis und/oder Gallengangsobstruktion sollen mittels ERCP mit Sphinkterotomie behandelt werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Eine große Meta-Analyse mit 757 Patienten aus 7 randomisierten Studien hat gezeigt, dass Patienten mit einer akuten biliären Pankreatitis und begleitender Cholangitis oder persistierender biliärer Obstruktion von einer ERCP profitieren, unabhängig vom Schweregrad der Pankreatitis [225]. Anhand der vorliegenden Studien sollte die ERCP bei Vorliegen einer Cholangitis in < 24 h durchgeführt werden. Beim Vorliegen einer Cholangitis konnte die ERCP das Letalitätsrisiko sowie das Risiko für lokale und systemische Komplikationen gemäß der Atlanta-Klassifikation signifikant senken [225]. Bei persistierender biliärer Obstruktion konnte die ERCP die lokalen Komplikationen gemäß der Definition der Autoren, jedoch nicht die lokalen und systemischen Komplikationen gemäß der Atlanta-Klassifikation senken [225]. Eine weitere prospektive, unizentrische Studie aus den Niederlanden mit 153 Patienten bestätigte den Vorteil einer ERCP bei Patienten mit schwerer Pankreatitis und biliärer Obstruktion. Hier zeigten sich in der ERCP-Gruppe signifikant weniger Komplikationen (25 % vs. 54 %), insbesondere von Pankreasnekrosen. Einfluss auf die Letalität gab es jedoch nicht [226]. Diese aktuellen Studien bestätigten eine bereits früher veröffentlichte, randomisierte multizentrische Arbeit aus Deutschland, die keinen Vorteil einer ERCP bei Patienten mit biliärer Pankreatitis ohne Gallengangsobstruktion fand [227]. In dieser Studie waren die Patienten mit Cholangitis und biliärer Pankreatitis ausgeschlossen. Ob eine ERCP abhängig vom Schweregrad der Pankreatitis indiziert ist, wurde bisher kontrovers diskutiert. 2 Meta-Analysen sowie eine retrospektive kleine Studie aus den Niederlanden hatten einen potenziellen Benefit für eine frühe ERCP bei Patienten mit vorausgesagter schwerer Pankreatitis prognostiziert [228–230], die Zahl der Patienten mit schwerer Pankreatitis war jedoch auch in der gepoolten Analyse nicht ausreichend, um die Frage endgültig zu beantworten. Eine multizentrisch-prospektiv-randomisierte Studie aus den Niederlanden (APEC Trial) zeigt keinen Vorteil einer frühen ERCP bei Patienten mit vorausgesagter schwerer Pankreatitis (APACHE-II score ≥ 8, modifizierter Glasgow Score ≥ 3, oder CRP > 150 mg/l) [231]. Wann und ob eine ERCP bei schwerer Pankreatitis ohne Cholangitis oder persistierende Gallengangsobstruktion, jedoch bei erwarteter mechanischer Gallengangskompression durch Duodenalverschwellung und drohende peripankreatische Flüssigkeits-/Nekroseverhalte prophylaktisch durchgeführt werden sollte, ist bisher nicht ausreichend in prospektiven Studien untersucht.

6.2.5. STATEMENT

Der optimale Zeitpunkt einer ERCP mit Sphinkterotomie bei Patienten mit akuter biliärer Pankreatitis und Nachweis einer Choledocholithiasis und/oder biliärer Obstruktion ohne Cholangitis ist derzeit anhand von Studien nicht abschließend geklärt.

Evidenzlevel 2, starker Konsens

Kommentar:

Ein große Cochrane-Meta-Analyse mit insgesamt 757 Patienten aus 7 RCTs hat hinsichtlich des Zeitpunkts (< 24 h versus < 72 h) keinen signifikanten Unterschied der Mortalität bei Patienten ohne Cholangitis gezeigt [225]. Während die meisten der verfügbaren Meta-Analysen sich gegen die Durchführung einer zeitigen ERCP bei milder biliärer Pankreatitis aussprechen [232], ist die Datenlage bei vorausgesagter schwerer Pankreatitis derzeit noch nicht abschließend beurteilt. Die randomisierte, prospektive und multizentrische APEC-Studie aus den Niederlanden legen keinen Nutzen einer frühzeitigen ERCP bei Patienten mit vorausgesagter schwerer biliärer Pankreatitis nahe [231]. Weitere Studien bezüglich des klinischen Nutzens einer frühen EUS in ERCP-Bereitschaft bei akuter biliärer Pankreatitis mit fraglicher biliärer Obstruktion wären für die klinische Versorgung wünschenswert und sinnvoll.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

6.3. Bildgebung zum Nachweis oder Ausschluss einer Gallengangsobstruktion bei Verdacht auf eine akute biliäre Pankreatitis

6.3.1. EMPFEHLUNG

Die primäre Bildgebung zum Nachweis einer Gallengangsobstruktion bei akuter biliärer Pankreatitis soll ein transabdominneller Ultraschall mit Darstellung der intra- und extrahepatischen Gallenwege sowie möglicher Abflusshindernisse (z. B. Choledocholithiasis) sein.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, Konsens, NKLM

6.3.2. EMPFEHLUNG

Bei Verdacht auf eine akute biliäre Pankreatitis und fehlendem Nachweis einer Gallengangserweiterung oder eines mechanischen Abflusshindernisses im transabdominellen Ultraschall soll eine EUS oder MRCP durchgeführt werden, die rein diagnostisch intendierte ERCP ist obsolet.

Evidenzlevel 2, starker Konsens

Kommentar:

Die transabdominelle Ultraschalluntersuchung bleibt weiterhin die diagnostische Modalität der ersten Wahl zum Nachweis einer Gallengangsobstruktion bei akuter biliärer Pankreatitis und kann nichtinvasiv, ohne Strahlenbelastung und wiederholt im Verlauf eingesetzt werden. Abhängig von den Studien liegt die Sensitivität der transabdominellen Sonografie zur Detektion einer Choledocholithiasis jedoch zwischen 50–100 % und ist stark untersucherabhängig [233]. Insbesondere zum Nachweis kleinerer Gallengangssteine oder präpapillärer Konkremente ist der transabdominelle Ultraschall nur sehr eingeschränkt einsetzbar. Eine kürzlich publizierte Cochrane-Analyse zeigte für die sonografische Diagnose einer Choledocholithiasis eine gepoolte Sensitivität und Spezifität von 73 % bzw. 91 % [234]. Inwieweit diese Daten jedoch auf Patienten mit vorliegender akuter biliärer Pankreatitis zu übertragen sind, ist unklar, da häufig der prozentuale Anteil der Patienten mit biliärer Pankreatitis in den Studien nicht angegeben wird.

Die EUS und MRCP haben zur Diagnose einer Choledocholithiasis bei akuter biliärer Pankreatitis beide eine sehr gute Sensitivität und Spezifität zwischen 85–100 % und können die diagnostische ERCP sicher ersetzen [235, 236]. Die EUS ist der MRCP insbesondere bei Nachweis kleiner (< 5 mm) Steine überlegen, sodass eine negative MRCP keinen sicheren Ausschluss einer Mikrolithiasis leisten kann [237]. Gerade in Verbindung mit einer akuten biliären Pankreatitis ist dies von Relevanz, da insbesondere kleine Konkremente eine akute biliäre Pankreatitis verursachen [212]. Eine kürzlich publizierte Meta-Analyse mit 2338 Patienten hat die Überlegenheit der EUS gegenüber der MRCP bestätigt, sieht jedoch die MRCP, insbesondere mit Sekretin-Stimulation, im Vorteil bezüglich der Diagnose anatomischer Varianten (z. B. Pancreas divisum) [58]. Die EUS hat den Vorteil, dass sie in ERCP-Bereitschaft als „One-Stop-Shop"-Strategie durchgeführt werden kann. Da beide Methoden besondere Stärken haben, können sie im Bedarfsfall mit Gewinn komplementär eingesetzt werden.

Bisher fehlen klinische Studien, die untersuchen, ob eine EUS oder MRCP nur bei persistierenden Cholestasezeichen oder auch bei intermittierender Cholestase (V. a. Steinabgang) durchgeführt werden sollte, um noch verbliebene Konkremente zu detektieren und möglicherweise mittels ERCP zu entfernen. Zudem konnte bei der Literaturrecherche keine Literatur identifiziert werden, die die potenziellen medizinischen und ökonomischen Vorteile einer EUS-ERCP „One-Stop-Shop"-Strategie in einer Untersuchung mit einer sequentiellen EUS/MRCP und nachfolgenden ERCP-Abfolge am nächsten Tag im Falle der Detektion eines biliären Abflusshindernisses evaluiert. Auch diese häufig gängige Praxis sollte in Studien überprüft werden.

6.4. Rezidivprophylaxe bei biliärer akuter Pankreatitis

6.4.1. EMPFEHLUNG

Nach biliärer akuter Pankreatitis sollte eine Cholezystektomie durchgeführt werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Da eine transiente Obstruktion der ableitenden Gallenwege als ursächlich für die biliäre Pankreatitis gilt, sollte eine Cholezystektomie durchgeführt werden, um eine rezidivierende Pankreatitis, Gallenwegsobstruktion, Koliken und vergesellschaftete Cholangitis zu vermeiden [2, 238, 239]. Ob eine Cholezystektomie auch bei fehlendem Nachweis von Gallensteinen und Sludge durchgeführt werden sollte, ist derzeit anhand von prospektiven Daten nicht zu beantworten. Hier muss prinzipiell die Diagnose der biliären Pankreatitis kritisch hinterfragt werden. In einer populationsbasierten amerikanischen Studie an 239 Patienten von der Mayo Klinik konnte gezeigt werden, dass Patienten ohne Nachweis von Gallenblasensteinen/Gallenblasensludge im Ultraschall bei Aufnahme und ohne signifikanten (> 3-fachen) Anstieg der Transaminasen eine hohe Rate an erneuten Pankreatitiden (30–60 %) nach Cholezystektomie hatten [240]. Für diese Fragestellung werden daher weitere Studien benötigt, um eine abschließende Empfehlung zu geben.

6.4.2. EMPFEHLUNG

Bei milder biliärer Pankreatitis soll eine Cholezystektomie im Rahmen des initialen Krankenhausaufenthaltes durchgeführt werden.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, Konsens

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

6.4.3. STATEMENT

6.7.2. Der Zeitpunkt der Cholezystektomie bei schwerer (nekrotisierender) biliärer Pankreatitis bleibt eine Einzelfallentscheidung und definiert sich durch die Verlaufsform der schweren akuten Pankreatitis.
Evidenzlevel 5, starker Konsens

Kommentar:

Mehrere randomisierte Studien und ein systematischer Review adressierten die bis dato kontroverse Fragestellung der frühen versus verzögerten Cholezystektomie bei Patienten mit milder biliärer akuter Pankreatitis. Der systematische Review ergab bei insgesamt 998 Patienten, dass 18 % der Patienten aufgrund biliärer Komplikationen innerhalb der ersten 6 Wochen erneut stationär aufgenommen werden mussten und eine Cholezystektomie während des initialen Krankenhausaufenthaltes sicher zu sein scheint [241]. Eine randomisierte Studie von Aboulian et al. behandelte die Fragestellung der frühzeitigen Cholezystektomie spätestens 72 h nach Symptombeginn oder später (frühestens nach 6 Wochen) in einem Patientenkollektiv mit milder biliärer Pankreatitis und bestätigte die geringere Morbidität und den kürzeren Gesamt-Krankenhausaufenthalt der frühen Cholezystektomie-Gruppe [242].

Die größte und aktuellste randomisierte PONCHO-Studie analysierte 266 Patienten mit ebenfalls milder, biliärer Pankreatitis in einem multizentrischen Setting. Die Randomisation erfolgte zu früher (innerhalb von 3 Tagen) und später (25–30 Tage) Cholezystektomie. Auch hier konnte ein statistisch signifikanter Vorteil der frühen Cholezystektomie während des initialen Krankenhausaufenthalts hinsichtlich rezidivierender, Gallenstein-assoziierter Komplikationen bei niedriger Cholezystektomie-assoziierten Komplikationen gezeigt werden [243].

Zur Fragestellung der Indikation und des optimalen Zeitpunktes bei schwerem, z. B. nekrotisierendem Verlauf der akuten Pankreatitis existieren aktuell keine belastbaren Daten. In der Regel wird die Cholezystektomie nach Abheilung der schweren Pankreatitis und Resolution der Nekrosen durchgeführt, muss aber bis dato eine Einzelfallentscheidung bleiben. Im Falle einer chirurgischen Intervention aufgrund schwerwiegender Komplikationen der nekrotisierenden Pankreatitis (z. B. Perforation, Ileus, Blutung, Kompartmentsyndrom), kann nach Ermessen des Chirurgen während des Eingriffes auch eine simultane Cholezystektomie durchgeführt werden. Zukünftige randomisierte Studien sollten diese offenen Fragen intensiv bearbeiten.

6.4.4. EMPFEHLUNG

Kann nach biliärer Pankreatitis keine Cholezystektomie erfolgen, kann eine ERCP mit Sphinkterotomie zur Senkung des Rezidivrisikos erfolgen.
Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Es existieren mehrere kleine prospektive Studien zur Frage, ob eine ERCP mit Sphinkterotomie bei fehlender Gallengangsobstruktion bei chirurgischen Hochrisiko-Patienten indiziert ist, bei denen auf eine Cholezystektomie verzichtet wird. Die erste Studie schloss insgesamt 26 Patienten ein und zeigte, dass Patienten mit schwerwiegenden internistischen Erkrankungen durch eine Sphinkterotomie ein statistisch signifikant niedrigeres Risiko hatten, eine erneute Pankreatitis zu erleiden [244]. Eine echte Randomisierung fand in dieser Studie jedoch nicht statt, weil die Patienten ohne Sphinkterotomie frustran eine ERCP erhalten hatten und somit selektiert waren. In einer zweiten Studie wurden prospektiv 88 Patienten mit Sphinkterotomie, aber ohne Cholezystektomie über einen Zeitraum von 51 Monaten verfolgt. Auch hier zeigte sich, dass 75 % dieser Patienten asymptomatisch blieben, eine Kontrollgruppe wurde jedoch nicht analysiert [245]. Ein weitere Studie mit 96 Patienten aus Schweden bestätigte diese Ergebnisse und zeigte eine statistisch signifikante Reduktion der Rate von biliären Pankreatitiden nach Sphinkterotomie bei chirurgischen Hochrisiko-Patienten [246]. Eine kleine retrospektive Studie mit 88 Patienten kommt hingegen zu der Schlussfolgerung, dass eine prophylaktische ERCP mit Sphinkterotomie nicht durchgeführt werden sollte, da die Rate an biliären Pankreatitiden und biliären Komplikationen nicht gesenkt wird. Trotz des retrospektiven Charakters dieser Studie werden hier zumindest 2 Gruppen systematisch mit und ohne Sphinkterotomie bei akuter biliärer Pankreatitis verglichen [247].

Insgesamt kann die Frage noch nicht mit ausreichender Evidenz beantwortet werden, insbesondere, weil die Definition eines multimorbiden, nicht operablen Patienten unscharf ist. Prospektiv randomisierte und vorzugsweise multizentrische Studien mit möglichst klarer Definition von Operabilität und Inoperabilität sollten zur Beantwortung dieser Frage durchgeführt werden.

7. Indikation, Zeitpunkt und Therapieverfahren bei infizierter Nekrose

In der Therapie der infizierten Pankreasnekrose und peripankreatischen infizierten Verhalte ist es in den vergangen20 Jahren zu einem Paradigmenwechsel weg von einer primär chirurgischen Therapie hin zu einer möglichst atraumatischen Strategie mit dem Ziel der Schadenskontrolle gekommen. Begleitend oder resultierend aus dieser Entwicklung wurde eine Vielzahl innovativer minimal-invasiver Methoden und technischer Modalitäten in die Behandlung dieser schwerwiegenden Komplikation der akuten Pankreatitis eingeführt. Die multimodale Therapie der infizierten Pankreasnekrose erfordert ein interdisziplinäres Vorgehen und sollte Zentren mit entsprechender Erfahrung in der interventionellen Endoskopie, Radiologie, Pankreaschirurgie und Intensivmedizin vorbehalten sein, da auch diese Therapien risikobehaftet sind. Es folgen Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen, medikamentöser Therapie, Indikationen zur Intervention und Interventionsplanung, Zugangsweg für Drainagen und Vorgehen bei der Nekrosektomie von infizierten Pankreasnekrosen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

7.1.1. EMPFEHLUNG

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer infizierten Nekrose sollen vor geplanter Intervention eine Endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS) sowie ein kontrastmittelunterstütztes Schnittbildverfahren (CT oder MRT) zur weiteren Abklärung erfolgen.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, Konsens

Kommentar:

Für die Beurteilung einer Indikation zur transmuralen endoskopischen Intervention ist der endoskopische Ultraschall obligat und Methode der Wahl. Er kann die relevante pathologische Anatomie, die Lagebeziehung pathologischer Befunde zur Magen- oder Duodenalwand einschließlich etwaiger Gefäße sowie die Differenzierung solider und liquider sicher und in hoher Auflösung darstellen. Auch minder oder nicht perfundierte Bereiche sind (insbesondere mit CEUS) sehr gut zu erkennen. Das gilt auch für Lufteinschlüsse in Nekrosen als Infektionszeichen.

Die Bildgebung durch Schnittbildverfahren (CT, MRT) dient in der Regel begleitend zum endoskopischen Ultraschall zur Therapieplanung der Identifikation einer Infektion von Nekrosen oder Flüssigkeit sowie einer Darstellung der pathologischen Anatomie – der Ausdehnung mehr oder weniger demarkierter Nekrosen. Diese zeigen heterogene teils liquide, teils solide Anteile. Dabei ist aufgrund des besseren Weichteilkontrasts die MRT dem CT in der Differenzierung von Pseudozysten und Nekrosen überlegen. Wegen der fehlenden Strahlenbelastung ist die MRT auch für Verlaufsbeurteilungen dem CT vorzuziehen [248].

Gleichwohl ist das kontrastverstärkte CT (CECT; Empfehlung zum Untersuchungsprotokoll siehe 3.1.8.) aufgrund der Verfügbarkeit weitgehend noch Standard. Es kann in sehr kurzer Aufnahmezeit Pankreas und Umgebung sowie die Gefäße darstellen. Lufteinschlüsse als Zeichen einer Infektion werden zuverlässig erkannt [249]. Der Einsatz des endoskopischen Ultraschalls ist spätestens dann obligat, wenn eine Intervention im Sinne einer transgastralen oder transduodenalen Drainage angestrebt wird.

7.1.2. EMPFEHLUNG

Eine Ultraschall-, CT- oder Endosonografie-gestützte Feinnadelaspiration bei akuter nekrotisierender Pankreatitis sollte nur erfolgen, wenn die Bildgebung und/oder klinischer und laborchemischer Verlauf nicht eindeutig für eine Intervention sprechen, aber der V. a. auf eine Infektion der Nekrose besteht.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

Kommentar:

Die Feinnadelpunktion einer Nekrosehöhle mit Aspiration von Flüssigkeit ist in der Regel einfach und unproblematisch durchzuführen. Die Wahl des Verfahrens (Ultraschall- vs. CT- vs. EUS-gesteuert) hängt von der Lokalisation und Größe des Verhalts ab. Bei SIRS mag die FNP zur Entscheidung des weiteren Prozedere und ggf. gezielteren antibiotischen Therapie sinnvoll sein, dennoch sollte berücksichtigt werden, dass die Befunde auch falsch negativ sein können [250–253]. In aller Regel erfolgt daher bei entsprechender Indikation die primäre Therapie im Sinne einer Drainage ohne vorhergehende diagnostische Punktion. Der Keimnachweis mit Resistenzbestimmung kann dann auch im Rahmen der Intervention erfolgen (Asservierung von Nekrose-Inhalt während der Drainage-Anlage).

7.1.3. EMPFEHLUNG

Eine prophylaktische antibiotische/antimykotische Therapie ohne Hinweise auf eine Infektion der (peri-) pankreatischen Nekrose/Klinik, Labor und Bildgebung) soll nicht erfolgen.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, Konsens

7.1.4. EMPFEHLUNG

Bei Hinweisen auf eine infizierte pankreatische Nekrose sollte parallel zur Intervention (s. u.) eine antibiotische Therapie erfolgen.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

7.1.5. EMPFEHLUNG

Bei schwerem Verlauf der Pankreatitis mit nachgewiesener Bakteriämie soll eine antibiotische Therapie erfolgen. Bei gleichzeitigem Nachweis einer invasiven Pilzinfektion soll eine antimykotische Therapie erfolgen.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Bis auf eine relativ alte Metaanalyse [254] sprechen mehrere, randomisierte Studien neueren Datums gegen die Gabe von Antibiotika/Antimykotika zur Verhinderung einer Superinfektion eines (peri-)pankreatischen Verhalts nach nekrotisierender Pankreatitis. Der klinische Verlauf kann in aller Regel nicht begünstigend durch antibiotische Therapie beeinflusst werden [255–257]. Nicht jede Nekrose muss therapiert werden, häufig kommt es auch zu einer spontanen Rückbildung von Flüssigkeitsansammlungen [258]. Die generelle antibiotische Therapie wäre folglich eine Übertherapie. Im Gegenteil: Bei ungezielter antibiotischer Therapie besteht sogar ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Resistenzen. Fungi werden ebenfalls häufiger nach antibakterieller Therapie nachgewiesen [259].

Anders ist die Situation bei Nachweis einer infizierten pankreatischen Nekrose. In diesem Fall führt die antibiotische Therapie zu einer geringeren Letalität [260]. Bei Bakteriämie und Multiorganversagen erscheint die antibiotische Therapie obligat. Werden bei derartig schweren Verläufen auch Fungi nachgewiesen, so ist die antimykotische Therapie ebenfalls indiziert, da der Nachweis von Fungi in dieser Situation mit einem ungünstigen Verlauf einhergeht [261].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

7.1.6. EMPFEHLUNG

Bei mutmaßlich steriler nekrotisierender Pankreatitis sollte in Fällen mit durch große Verhalte bedingten Kompressions-Symptomen und/oder beginnendem Multiorganversagen eine Intervention erfolgen.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Bei nekrotisierenden Pankreatitiden kann es zu einem spontanen Regress kommen. Es ist daher weder eine medikamentöse Therapie mit Antibiotika noch eine Intervention im Sinne einer Drainage notwendig [258]. Ein abwartendes Vorgehen erscheint daher in diesen Fällen sinnvoll [262] und erst beim Auftreten einer sekundären (Super-)Infektion erscheint eine Intervention gerechtfertigt. Anders erscheint die Situation bei großen – auch sterilen – Verhalten, die aufgrund ihrer Größe zu einer Verdrängung von benachbarten Organen oder Strukturen führen können. Diese kann sich im Sinne der Retentionssymptomatik durch Impression von Magen und/oder Duodenum manifestieren (persistierendes Völlegefühl, Erbrechen, sekundärer gastro-ösophagealer Reflux). Weitere Begleiterscheinungen sind das Auftreten einer Cholestase durch Kompression des Choledochus oder dem Auftreten eines portalen Hypertonus mit ggf. ösophago-gastralen Varizen durch Druck auf die Pfortader. In diesen Fällen sollte ähnlich dem Vorgehen bei großen Pankreaspseudozysten (siehe entsprechender Abschnitt zur chronischen Pankreatitis) eine Drainage der Nekrose erfolgen. Weiterhin wurde beschrieben, dass große Verhalte einen prädiktiven Parameter für sekundäre Infektionen darstellen. Die Indikation zur Drainage sollte daher auch bei eher nur gering ausgeprägten Symptomen eher liberal gestellt werden [263]. Gleiches gilt bei einem Patienten mit Multi-Organ-Versagen trotz mutmaßlich steriler nekrotisierender Pankreatitis. Auch hier sollte in Anbetracht des Risikos sekundärer Infektionen eine primäre Intervention erfolgen [263].

7.1.7. EMPFEHLUNG

Bei infizierter Pankreasnekrose soll bei klinischer Notwendigkeit (z. B. schwerer/septischer Verlauf) eine Intervention erfolgen.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Eine Superinfektion einer (peri-)pankreatischen Nekrose tritt bei etwa 20–40 % der Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis auf. In einer systematischen Übersicht und Metaanalyse von insgesamt 6970 Patienten lag die Letalitätsrate bei Patienten mit infizierter Nekrose und Organversagen bei 35,2 %, während bei gleichzeitiger steriler Nekrose und Organversagen eine Letalität von 19,8 % auftrat. Wenn die Patienten eine Nekrose ohne Organversagen hatten, lag die Letalität bei 1,4 % [264]. Die Dringlichkeit einer Intervention richtet sich daher nach der Schwere des Krankheitsbildes. So wurden in einer weiteren Studie als ungünstige Parameter identifiziert: ein beginnendes Multiorganversagen, ein erhöhtes PCT sowie Zeichen einer Gasansammlung bei ausgedehnter Nekrosebildung im CT [265]. Zwar wird die Ausdehnung der infizierten Nekrose mit der Klinik korrelieren, die Größe einer infizierten Nekrose von mehr als 6 cm in der maximalen Ausdehnung als alleiniger Parameter [258] erscheint jedoch zu hinterfragen. Entscheidend zur Planung einer Intervention bleibt daher das Gesamtbild aus Labor, klinischer Parameter und beobachteter Veränderungen in der Bildgebung (CT, MRI, EUS). Sprechen diese Parameter für eine Aggravierung mit (beginnend) septischem Verlauf, darf mit einer Intervention nicht länger gewartet werden. Der Zeitpunkt der Intervention bei mutmaßlich infizierter Pankreasnekrose richtet sich daher primär nach der klinischen Notwendigkeit. Das in älteren Leitlinien postulierte Intervall von mindestens 4 Wochen bis zur Intervention beruht auf der Tatsache, dass erst nach einer gewissen Zeit die Nekrosehöhle sich dahingehend abkapselt und eine Wand gebildet hat, dass eine Intervention sicherer erfolgen kann. In Anbetracht der mittlerweile jedoch eingesetzten minimal-invasiven Verfahren mag das Intervall vom Auftreten des Schmerzereignisses bis zur Intervention im Sinne einer Drainage oder einer Nekrosektomie jedoch anders gedeutet werden [261, 266]. Besteht ein SIRS, eine Sepsis und demzufolge eine intensiv-medizinische Behandlung, so mag auch bereits früher eine Intervention als sinnvoll erachtet werden [265]. Diese kann etwa primär nur im Sinne einer alleinigen Drainage mit konsekutiver Spülung des Verhalts erfolgen, um das Zugangstrauma möglichst gering zu halten, und erst in weiteren (späteren) Schritten eine Nekrosektomie oder Ähnliches erfolgen. Befindet sich der Patient in einem stabilen Zustand und tritt keine Aggravation objektiver und/oder subjektiver Parameter auf, so ist ein abwartendes Vorgehen auch unter Beachtung des oben genannten Intervalls von mindestens 4 Wochen weiterhin sinnvoll.

7.1.8. EMPFEHLUNG

Der endoskopische Zugangsweg (transgastrisch oder transduodenal) ist gleich effektiv wie ein perkutaner Zugangsweg, impliziert jedoch eine geringere Fistelrate und senkt die Krankenhausverweildauer. Es sollte daher ein endoskopischer Zugang primär angestrebt werden.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

7.1.9. EMPFEHLUNG

Bei erschwertem endoskopischem Zugang sollte primär eine perkutane Drainage eingelegt werden, die je nach klinischem Verlauf mit einem flexibel endoskopischen oder einem starren, minimal-invasiv-chirurgischen Verfahren kombiniert werden kann.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

7.1.10. EMPFEHLUNG

Die Art der Intervention (alleinige Drainage, Spülung, Nekrosektomie) soll vom Erscheinungsbild des superinfizierten Verhalts abhängig gemacht werden (Ausmaß, Lokalisation, Nekrosen?).

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Die Therapie einer Pankreasnekrose kann bei entsprechender Indikation (siehe oben) entweder perkutan mittels Einlage von externen Drainagen, endoskopisch mittels Einlage von internen Drainagen (bzw. mittels direkter endoskopischer Nekrosektomie), minimal-invasiv chirurgisch mittels Debridement/Nekrosektomie über einen retroperitoneal angelegten Zugang oder offen-chirurgisch erfolgen. Weiterhin sind auch Kombinationen vor allem von perkutan angelegten Drainagen mit endoskopischen Verfahren möglich. Bei fehlender Expertise in der radiologisch/sonografisch oder endosonografisch gesteuerten Drainageanlage erscheint es zwingend notwendig, dass ein Patient frühzeitig in ein entsprechendes Zentrum verlegt werden soll.

Zur Evaluation, welches Verfahren sich im direkten Vergleich am effektivsten im Sinne einer geringen Nebenwirkungsrate bei vergleichbarer Effektivität gestaltet, gibt es mehrere Studien sowie Meta-Analysen. Hierbei hat sich der endoskopische transgastrale oder transduodenale Zugang als Methode der Wahl im Vergleich mit den anderen genannten Verfahren erwiesen. Die alleinige Lavage kann zwar auch bei Vorliegen von Nekrosen wirksam sein, erscheint jedoch mit einer vergleichsweise hohen Letalität assoziiert [267], während die direkte endoskopische Nekrosektomie mit verkürzter Therapiedauer und besserem Outcome assoziiert ist [268, 269].

Es sollte daher frühzeitig, d. h. bei fehlendem therapeutischem Ansprechen von einer alleinigen Lavage, auf eine Nekrosektomie, also die Entfernung von nekrotischem Material über einen geschaffenen Zugang mittels unterschiedlicher Hilfsmittel (Greifer, Schlingen, Körbchen), umgestiegen werden [270, 271]. Zudem muss berücksichtigt werden, dass die direkte endoskopische Nekrosektomie nicht nur die Entfernung von Nekrosen beinhaltet, sondern während des gleichen Eingriffs auch eine ausgiebige Lavage der Nekrosehöhle erfolgen kann. In Fallserien wird hierbei ein zusätzlicher Erfolg durch die Spülung mit Wasserstoffperoxid berichtet, hierzu bedarf es jedoch noch größerer Serien, bevor dieses Vorgehen empfohlen werden kann [272].

Als ebenfalls minimal-invasiv und effektiv im Vergleich zum transgastralen/transduodenalen endoskopischen Zugang mag die Nekrosektomie über einen retroperitonealen Zugang mittels starrer, laparoskopischer Instrumente erachtet werden. In 2 kürzlich publizierten, vergleichenden Studien war jedoch auch hier ein (flexibel) endoskopisches transluminales Vorgehen überlegen (weniger Fisteln, geringere Kosten) [273, 274].

Sicherlich zu diskutieren, bzw. weiterhin klärungsbedürftig erscheint das Vorgehen bei ausgedehnten Befunden, welche bis in das kleine Becken reichen können und somit endoskopisch transgastrisch eher schwer zu erreichen sind. In diesen Fällen mag primär ein minimal-invasives, starres Vorgehen als notwendig erachtet werden, obgleich doch auch häufig selbst das kleine Becken endoskopisch erreicht werden kann. Zudem erscheint gerade in diesen Fällen die Kombination einer flexiblen, endoskopischen Therapie mit der perkutan angelegten Drainagetherapie sinnvoll [275]. Hierbei kann auch das Risiko einer Fistelbildung nach Entfernung der externen Drainage limitiert werden. Die Evidenz hierzu ist jedoch gering, das Vorgehen hängt von der individuellen Situation ab.

Beachtet werden sollte auf jeden Fall, dass die direkte endoskopische Nekrosektomie aufgrund des Risikos einer Luftembolie obligat mittels CO2-Insufflation durchgeführt wird [268] und selbst dann die Insufflation so sparsam wie nur möglich erfolgen sollte.

7.1.11. EMPFEHLUNG

In Anbetracht der mit den jeweiligen Verfahren assoziierten Nebenwirkungen, soll primär das Verfahren mit der jeweils geringsten Invasivität gewählt werden und erst bei fehlendem Erfolg eine Eskalation auf ein invasiveres Vorgehen erfolgen (step-up approach).

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

7.1.12. EMPFEHLUNG

Ein offen chirurgisches Verfahren (Laparotomie) soll primär nur in Ausnahmefällen erfolgen.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad A, Konsens

Kommentar:

Hochrangig publizierte, randomisierte, multi-zentrische Studien der Dutch Pancreatitis Study Group haben gezeigt, dass zur Therapie der nekrotisierenden Pankreatitis mit Indikation zur Intervention (siehe oben) primär eine Drainage als Verfahren mit der geringsten Invasivität gewählt werden soll, da hierdurch die Letalität signifikant verringert werden kann [276, 277]. Ob zunächst eine externe Drainage oder eine EUS-endoskopisch gesteuerte interne Drainage durchgeführt werden sollte, hängt vom Zugangsweg zur und dem Ausmaß/Größe der Nekrosehöhle ab (siehe oben). Der nächste Schritt nach Drainage wäre bei unzureichender Wirkung die (endoskopische) Nekrosektomie, gefolgt von einem minimal-invasiven, starr-chirurgischen Verfahren (je nach klinischem Erfolg auf das zuvor gewählte Verfahren) [270, 275, 278].

Die offene Chirurgie spielt aufgrund der hohen Eingriffs-bedingten Letalität mittlerweile keine Rolle mehr [277]. Eine primäre Laparotomie bei akuter Pankreatitis ist daher nur bei Notfällen wie Hohlorganperforationen, intraabdominellen Blutungen, Darmischämien, weiteren Umständen, die ein akutes Abdomen bedingen, sowie bei einem akuten abdominellen Kompartment-Syndrom mit systemischen Komplikationen durchzuführen. Beim Kompartmentsyndrom scheint die operative Dekompression häufig die einzige Methode zu sein, die Letalität zu senken.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

7.1.13. EMPFEHLUNG

Zur endoskopisch-gesteuerten Drainage einer infizierten (peri-) pankreatischen Nekrose sollten Plastikstents oder sog. „Lumen-Apposing-Metall-Stents“ (LAMS) eingesetzt werden.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

7.1.14. EMPFEHLUNG

Bei Drainagenotwendigkeit von mehr als 4 Wochen sollten Plastikstents eingesetzt werden.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Die endoskopische, endosonografisch-gesteuerte Therapie von Pankreaspseudozysten, aber auch von Pankreasnekrosen hat sich in den letzten Jahren geändert. Spezielle Metallstents, sogenannte „Lumen-Apposing-Metal-Stents“ (LAMS), werden mittlerweile von unterschiedlichen Firmen angeboten. LAMS bieten durch die spezielle Stentarchitektur eine Fixation der Nekrosehöhle an der Magenwand. Durch den inneren Durchmesser der LAMS von 15/16 mm besteht ein breiter, persistierender Zugangsweg. Der Vorteil von LAMS besteht daher darin, dass durch das im Vergleich zum Plastikstenting größere Lumen eine wohl effektivere Drainage erfolgt. Zudem kann der Zugang zur Nekrosehöhle mittels LAMS zur direkten endoskopischen Nekrosektomie genutzt werden. Mehrere Studien zum Vergleich LAMS vs. Plastikstents haben diese These bestätigt [279–282]. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich hierbei vorwiegend um nicht randomisierte, retrospektive Fallsammlungen handelt. Zudem gibt es Berichte, dass bei LAMS ein höheres Blutungsrisiko durch Arrosion von Gefäßen der Magenwand oder auch in der Nekrosehöhle verlaufenden Gefäßen besteht [283, 284]. Der Einsatz von LAMS erscheint daher nur dann sinnvoll, wenn eine direkte endoskopische Nekrosektomie aufgrund von reichlich nekrotischem Inhalt angestrebt wird und die alleinige Drainage wohl eher nicht ausreicht. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass im Gegensatz zu Plastikstents, LAMS nach 4–6 Wochen aufgrund des Risikos der Arrosion von Blutgefäßen entfernt werden sollten. Plastikstents (i. d. R. Doppelpigtailstents) können dagegen lange (mehrere Monate, oder gar Jahre) liegen bleiben [285]. Besteht daher der Verdacht, dass es durch die nekrotisierende Pankreatitis zu einer Arrosion des Pankreasgangs mit Insuffizienz desselben gekommen ist (disrupted-duct-syndrome) und daher eine länger währende Drainage notwendig ist, sollten Plastikstents eingesetzt werden, bzw. bei erfolgter Nekrosektomie und Extraktion des LAMS nach 4–8 Wochen auf Plastikstents gewechselt werden.

8. Verlaufskontrolle nach akuter Pankreatitis

8.1.1. EMPFEHLUNG

Folgenden Patienten sollte nach erster Episode einer akuten Pankreatitis eine strukturierte Nachsorge empfohlen werden:

- „nicht milder“ Schweregrad, unabhängig von der Ätiologie
- Alkohol-induzierte Pankreatitis, jeder Schweregrad
- jeder Schweregrad bei unklarer Ätiologie und Alter über 40 Jahren
- Fehlende Beschwerdefreiheit nach Entlassung

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

Kommentar:

Das Risiko für das Auftreten einer „recurrent acute pancreatitis“ (RAP) nach schwerer akuter Pankreatitis kann nicht sicher bestimmt werden, ist aber höher als nach milder akuter Pankreatitis. Rezidivierende akute Pankreatitis ist der Grund für 55 % aller Wiederaufnahmen später als 30 Tage nach Entlassung nach der ersten Episode einer akuten Pankreatitis [286]. Laut einer retrospektiven Kohortenstudie hat das Risiko für RAP nach Organversagen eine HR von 1,46 (95 % CI, 1,05–2,03), nach systemischen Komplikationen von 1,88 (95 % CI, 1,27–2,79) und nach lokalen Komplikationen von 1,66 (95 % CI, 1,22–2,27) [287]. Wie lang ein Organversagen hier bestand, wurde nicht erfasst. In einer Querschnittsstudie mit 669 niederländischen Patienten mit einer ersten Episode einer Pankreatitis lag das absolute Risiko für eine RAP nach schwerer Pankreatitis bei 22,4 % verglichen mit 16,1 % bei „nicht schwerer“ akuter Pankreatitis. Der Unterschied war nach multivariater Testung nicht signifikant [288].

Der Einfluss des Schweregrades der akuten Pankreatitis auf das Risiko der Progression zur chronischen Pankreatitis ist nicht bekannt. In einer kleinen prospektiven Studie entwickelten 47 % der Patienten mit akuter Pankreatitis bildgebende Zeichen der chronischen Pankreatitis bei einer Nachbeobachtung über 7 Jahre [289]. In einer historischen, prospektiven Kohorte scheint der Schweregrad (nicht Atlanta-Klassifikation) das Risiko einer CP zu erhöhen [290]. Weiterhin wird beschrieben, dass „recurrent acute pancreatitis“ das Risiko für Chronifizierung steigert: HR 6,74 (95 % CI, 4,02–11,3) [287]. Dies deckt sich mit Ergebnissen der prospektiven holländischen Kohorte. Hier wurde gezeigt, dass das Risiko für eine chronische Pankreatitis nach schwerer akuter Pankreatitis signifikant höher liegt als nach „nicht schwerer“ akuter Pankreatitis (17,7 % vs. 4,8 %, p = 0,001 multiv. Analyse) [288]. Eine Metaanalyse aus insgesamt 14 Studien bestätigt zwar die Daten zur Prävalenz (10 % bzw. 13 % in nur prospektiven Studien nach ungefähr 5 Jahren Nachbeobachtung), kann aber keinen Einfluss von Alter oder Schweregrad der akuten Pankreatitis nachweisen [291]. Die Klassifikation der Schweregrade war hier jedoch nicht einheitlich.

Eine fortgesetzter Alkohol- und Tabakkonsum erhöhen das Risiko für ein Krankheitsrezidiv in mehreren retrospektiven Studien [288, 290, 292–298]. Die HR in einer retrospektiven Kohorte mit

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

1457 Patienten lag bei 1,58 (95 % CI, 1,25–2,23) für Alkohol und 1,42 (95 % CI, 1,03–1,95) für Rauchen [287]. Die OR für ein Rezidiv bei Patienten, die fortgesetzt Alkohol und Tabak konsumieren, scheint höher zu sein und liegt bei 5,6 (95 % CI, 1,02–30,9) [295]. In einer populationsbasierten nordamerikanischen Kohorte entwickelten 12,8 % eine CP mit hoher Prävalenz in jungen Patienten und bei ethyltoxischer Genese [299].

Der Schweregrad der akuten Pankreatitis korreliert mit dem Risiko für das Auftreten einer endokrinen oder exokrinen Insuffizienz nach deren Ausheilen. Mit zunehmendem Schweregrad und Ausmaß der Pankreasnekrose steigt das Risiko einer endokrinen und exokrinen Insuffizienz nach akuter Pankreatitis. Während sich die exokrine Funktion nach einmaligem Ereignis meist erholt, nimmt die Prävalenz einer endokrinen Dysfunktion mit der Zeit weiter zu [290, 293, 300–306].

Die Inzidenz eines neu diagnostizierten Pankreaskarzinoms nach einer akuten Pankreatitis ist innerhalb der ersten 2 Jahre im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht, fällt dann jedoch wieder auf das Niveau der Gesamtpopulation [307]. Dies könnte darauf hinweisen, dass der Tumor nicht Folge, sondern möglicherweise Auslöser der akuten Pankreatitis ist. In Patienten vor dem 40. Lebensjahr ist das Risiko geringer [308].

Die Inzidenz interventionspflichtiger peripankreatischer Flüssigkeitsverhalte nach erster Episode einer akuten Pankreatitis steigt mit dem Schweregrad. Diese Patienten sind häufig symptomatisch [291, 309].

8.1.2. EMPFEHLUNG

Bei beschwerdefreien Patienten nach erster Episode einer nicht milden akuten Pankreatitis sollten unabhängig von der Ätiologie einmal jährlich eine klinische Untersuchung und Untersuchung auf exokrine und endokrine Insuffizienz mittels Stuhl-Elastase und HbA1c/Nüchtern-Glukose durchgeführt werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

Kommentar:

Mit zunehmendem Schweregrad und Ausmaß der Pankreasnekrose steigt das Risiko einer endokrinen und exokrinen Insuffizienz nach akuter Pankreatitis. Während sich die exokrine Funktion nach einmaligem Ereignis meist erholt, nimmt die Prävalenz einer endokrinen Dysfunktion mit der Zeit weiter zu.

Eine Metaanalyse mit insgesamt 1102 Patienten mit mehrheitlich schwerer akuter Pankreatitis zeigt, dass das Risiko einer endokrinen Pankreasinsuffizienz nach schwerer bzw. nekrotisierender Pankreatitis deutlich erhöht ist und die Prävalenz mit zeitlichem Abstand zur Pankreatitis steigt (33,2 % 12–36 Monate, 58,5 % > 60 Monate) [301]. Die Daten werden von einer Anzahl neuerer Kohortenstudien gestützt, in welchen ein Anstieg der Prävalenz von gestörter Glukosetoleranz, chronischer Hyperglykämie und Diabetes in Abhängigkeit von Schweregrad der Pankreatitis und Anzahl der Schübe beschrieben wird und in Abhängigkeit vom Follow-up-Zeitraum zwischen 30 % und 100 % liegt. Weitere ungünstige Einflussgrößen sind Alter (< 65 Jahre) und männliches Geschlecht [290, 293, 302, 304–306, 310, 311]. Dem entgegen stehen die Ergebnisse einer landesweiten populationsbasierten Kohortenstudie aus Taiwan, die in 2966 Patienten mit erster Episode einer Pankreatitis ohne bekannten Diabetes zwar einen Anstieg des Risikos für einen Diabetes (adj. HR 2,54, 95 % CI 2,13–3,04) beschreibt, jedoch keinen Einfluss des Schweregrades detektieren kann. Einschränkend muss gesagt werden, dass der Nachverfolgungszeitraum in dieser Studie kürzer war [303].

Die populationsbasierte Studie von Ho et al. zeigt, dass der Anteil der nach erster akuter Pankreatitis mit Pankreasenzymen behandelten Patienten fast 46 % der nachbeobachteten Patienten beträgt [293]. Im Gegensatz zur endokrinen Funktion scheint die exokrine Pankreasfunktion nach schwerer akuter Pankreatitis tendenziell zu regenerieren. Liegt die Prävalenz der exokrinen Insuffizienz kurz nach erster Episode einer schweren akuten Pankreatitis zwischen 22,5 % und 100 %, so wird in Kohortenstudien mit entsprechend langem Beobachtungszeitraum eine Abnahme auf 17,5 % bis 87 % beschrieben [290, 300, 304, 306]. Welcher Anteil der Patienten im Follow-up Kriterien einer chronischen Pankreatitis erfüllt und wie die exokrine Insuffizienz diagnostiziert wurde, ist nicht einheitlich beschrieben. Bei Patienten mit einer alkoholinduzierten Pankreatitis geht eine exokrine Dysfunktion einer endokrinen Dysfunktion voraus und ist ein unabhängiger Prädiktor (OR 10,8, 95 % CI 1,2–102,0) [302].

Die Intervalle von Verlaufskontrollen richten sich zuerst nach dem Zustand des Patienten. Sollten keine Notwendigkeit für eine höhere Kontrollfrequenz bestehen, so wird eine Kontrolle einmal jährlich empfohlen, um eine neu aufgetretene oder verschlechterte Pankreasinsuffizienz nicht zu übersehen. Die Spezifikationen der Methoden zur Untersuchung auf endokrine und exokrine Pankreasinsuffizienz werden in der Leitlinie im Abschnitt zur chronischen Pankreatitis behandelt.

Prospektive Studien, die den individuellen Nutzen von Kontrollen der Pankreasfunktion nach akuter Pankreatitis belegen, liegen nicht vor. Da es sich jedoch um nichtinvasive Tests handelt und die Vermeidung von Folgeschäden möglicherweise Einfluss auf die Lebenserwartung und Lebensqualität hat, wurde diese Empfehlung aufgewertet. Es besteht weiterer Forschungsbedarf.

Bei beschwerdefreien Patienten nach erster Episode einer nicht milden akuten Pankreatitis sollte die Indikation zur Bildgebung im Verlauf klinisch gestellt werden. Die Inzidenz interventionspflichtiger peripankreatischer Flüssigkeitsverhalte nach einmaliger schwerer akuter Pankreatitis ist erhöht. Eine mittelschwere oder schwere akute Pankreatitis nach revidierter Atlanta-Klassifikation ist ein Risikofaktor für bildgebend nachweisbare Veränderungen im Verlauf [289]. Akute Verhalte und Pseudozysten treten in 17 % bis 52 % aller Patienten auf. Eine prospektive und eine retrospektive Kohortenstudie mit insgesamt 181 Patienten, die eine Folgebildgebung erhielten, zeigen, dass ein initialer BISAP-Score (nach Wu et al. siehe Kapitel 2 – Akute Pankreatitis) von > 1 und CTSI (CT severity index siehe Kapitel 2 – Akute Pankreatitis) von > 2 für deren Auftreten relevante Risikofaktoren darstellen [289, 309]. Weitere Risikofaktoren für Entwicklung von Verhalten im kurzfristigen Verlauf sind männliches Geschlecht, tastbare Resistenzen und Aszites [286, 310]. Da bei einem komplizierten initialen Verlauf in der klinischen Praxis ohnehin Schnittbilder angefertigt wer-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

den und weitere Risikofaktoren mit Symptomen einhergehen, wird auf die Empfehlung zur routinemäßigen Bildgebung verzichtet.

Bei beschwerdefreien Patienten mit einmaliger Episode einer nicht milden akuten Pankreatitis kann bei weiter erhaltener Pankreasfunktion unabhängig von der Ätiologie eine Beendigung der Nachsorge nach 5 Jahren erwogen werden. Eine Metaanalyse von Patienten mit V. a. schwere Pankreatitis zeigt, dass auch nach 60 Monaten Nachbeobachtung die Prävalenz der endokrinen Dysfunktion noch ansteigt, jedoch ist die Qualität der Studien mit einem längeren Follow-up heterogen und die Patientenzahl in den Studien gering [301]. Es kann zudem nicht entnommen werden, welcher Anteil der Patienten weitere akute Schübe oder Zeichen der chronischen Pankreatitis entwickelt hat. Da die exokrine Funktion sich in der Mehrzahl der Patienten über die Zeit tendenziell erholt, sind längerfristige Kontrollen bei beschwerdefreien Patienten wahrscheinlich nicht indiziert [290, 300, 302, 303, 306].

8.1.3. EMPFEHLUNG

Beschwerdefreien Patienten sollte in den ersten 2 Jahren nach alkoholinduzierter, akuter Pankreatitis alle 6 Monate eine klinische Untersuchung und eine Untersuchung auf exokrine und endokrine Insuffizienz beim Hausarzt, niedergelassenen Internisten oder Gastroenterologen sowie eine Verhaltensintervention empfohlen werden. Ziel ist die vollständige Alkoholkarenz.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

Kommentar:

Patienten mit einer alkohol-induzierten akuten Pankreatitis haben ein erhöhtes Risiko für endokrine und exokrine Dysfunktion, Rezidive und Chronifizierung im Verlauf. Die Menge des konsumierten Alkohols scheint in einer Dosis-Wirkungsbeziehung zu stehen [287, 290, 292, 293, 302, 312].

In einer randomisierten Studie mit 120 Patienten mit erster Episode einer alkohol-induzierten Pankreatitis konnte gezeigt werden, dass eine strukturierte Nachsorge das Rezidivrisiko signifikant senkt (21 % vs. 8 % in 24 Monaten, p = 0,04). Die Probanden im Interventionsarm wurden alle 6 Monate in einer spezialisierten gastroenterologischen Ambulanz gesehen und erhielten wiederholte Verhaltensinterventionen zum Thema Alkohol. Kontrollprobanden erhielten lediglich eine Beratung im Zuge des Indexaufenthaltes. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Menge des durchschnittlich konsumierten Alkohols in der Nachbeobachtung nicht [296]. Eine Subgruppenanalyse mit längerem Follow-up zeigt allerdings, dass vollständige Alkoholabstinenz Rezidive verhindert, jedoch gelang dies nur 18 der 118 nachverfolgten Patienten [313]. Daraus lässt sich ableiten, dass nur eine vollständige Alkoholkarenz sicher vor Rezidiven schützt und möglicherweise eine strukturierte Nachsorge in spezialisierten Ambulanzen auch bei anderen Ätiologien sinnvoll ist. Es besteht Forschungsbedarf hinsichtlich einer optimalen Interventionsstrategie zum Erreichen der Alkoholkarenz.

8.1.4. EMPFEHLUNG

Beschwerdefreie Patienten mit erster Episode einer akuten Pankreatitis, deren Ätiologie nicht bekannt ist und die über 40 Jahre alt sind, sollten spätestens 3 Monate nach Abheilung der Pankreatitis eine kontrastmittel-gestützte Schnittbildgebung oder eine Endosonografie erhalten, um ein Pankreaskarzinom auszuschließen.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Eine erneute bildgebende Kontrolle nach 12–24 Monaten kann erfolgen.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Mehrere populationsbasierte Kohortenstudien mit Nachbeobachtung bis 10 Jahre nach Erstdiagnose einer akuten Pankreatitis beschreiben ein erhöhtes Risiko für die Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms. Die adjustierte HR liegt bei bis zu 19,28 (95 % CI 14,62–25,41) im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollen, fällt aber mit zunehmendem Abstand zum Ereignis und gleicht sich nach 5–10 Jahren wieder dem Risiko der Allgemeinbevölkerung an [307]. Das absolute Risiko liegt zwischen 0,7 % und 4 %, wobei höhere Werte aus retrospektiven, kleineren Studien stammen und den Effekt mutmaßlich überschätzen [314–316]. Ein Patientenalter über dem 40. Lebensjahr und das Vorliegen eines Diabetes erhöhen das Risiko zusätzlich [308, 317].

Eine CT mit portalvenöser Kontrastmittelphase war einer zusätzlichen arteriellen Kontrastmittelphase in der Erkennung früher Komplikationen nach Pankreatitis nicht unterlegen [121]. Prospektive Studien, die den individuellen Nutzen einer bildgebenden Kontrolle nach akuter Pankreatitis unklarer Ätiologie belegen, liegen nicht vor. Alkohol- oder Tabakkonsum tragen nach Ergebnissen einer dänischen populationsbasierten Kohortenstudie nicht signifikant zum Pankreaskarzinomrisiko dieser Subkohorte bei [307]. Zur MRT oder Endosonografie liegen in dieser speziellen Indikation keine Daten vor. Die Wertigkeiten der einzelnen bildgebenden Modalitäten werden in anderen Abschnitten dieser Leitlinie besprochen. Es besteht weiterer Forschungsbedarf hinsichtlich der am besten geeigneten bildgebenden Untersuchungsmethode und der Untersuchungszeitpunkte.

8.1.5. EMPFEHLUNG

Bei beschwerdefreien Patienten mit Diabetes mit einmaliger Episode einer akuten Pankreatitis, deren Ätiologie nicht bekannt ist, die über 40 Jahre alt sind und bei denen im Verlauf kein Hinweis auf eine Pankreasneoplasie festgestellt wurde, kann eine Verlängerung der Nachsorge auf 5 Jahre mittels jährlicher Bildgebung erwogen werden.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Kommentar:

In einer populationsbasierten Kohorte von Diabetikern mit gematchten Kontrollen (n = 333 700), die über 10 Jahre nachverfolgt wurden, konnte gezeigt werden, dass die geringgradige Erhöhung des Pankreaskarzinomrisikos nach Pankreatitis deutlich steigt, wenn die Patienten zusätzlich Diabetiker sind (AP adj. HR 1,74 (1,23–2,45); AP + DM adj. HR 6,55 (2,52–17,04) [317]. Es ergibt sich daraus die Hypothese, dass bestehender oder neu erworbener Diabetes nach Pankreatitis als zusätzlicher Risikofaktor für das Neuauftreten von Pankreasneoplasien wirkt.

8.1.6. EMPFEHLUNG

Bei beschwerdefreien Patienten mit erster Episode einer nicht alkoholinduzierten, milden akuten Pankreatitis, deren Ätiologie bekannt und nach Möglichkeit therapiert ist, kann auf eine strukturierte Nachsorge verzichtet werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Kommentar:

2 populationsbasierte Studien aus Taiwan, in denen insgesamt 15 250 Patienten mit dem Erstereignis einer akuten Pankreatitis und einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 3 Monaten untersucht wurden, zeigen übereinstimmend, dass die Risikoerhöhung für eine endokrine Dysfunktion insgesamt moderat ist [293, 303]. Die adjustierte HR wird in der Studie von Shen et al. mit 2,54 (95 % CI 2,13–3,04) angezeigt [303]. Dies spiegelt sich auch in kleineren europäischen Fallserien wider. Die Prävalenz einer endokrinen Dysfunktion beträgt nach 20–45 Monaten 7 % bis 16 % [290, 306]. Das Risiko nach einmaliger Episode einer milden akuten Pankreatitis eine exokrine Pankreasinsuffizienz zu entwickeln ist gering. Die Prävalenz kurz nach Entlassung wird unabhängig vom Schweregrad mit etwa 50 % angegeben, hat aber eine hohe Spontanheilungsrate [293, 300, 304, 306].

Die Inzidenz interventionspflichtiger peripankreatischer Flüssigkeitsverhalte nach einmaliger milder akuter Pankreatitis ist gering. Mehrere prospektive Arbeiten und eine retrospektive Arbeit zeigen, dass das Risiko nach Entlassung aus dem Krankenhaus neue behandlungspflichtige Verhalte zu entwickeln, gering ist. Von 106 asymptomatischen Patienten, die innerhalb von 3 Monaten eine geplante ambulante KM-CT erhielten, hatten nur 3/106 neu aufgetretene Verhalte. Auch im längeren Follow-up (bis 7 Jahre) zeigen sich bei Patienten mit nur einer Episode kaum relevante bildgebende Veränderungen. Im kurzfristigen Verlauf auftretende lokale Komplikationen sind meist symptomatisch und dann ein Grund zur frühen Wiederaufnahme [309].

Da die Qualität einzelner Studien zwar gut ist, die Ergebnisse aber nicht immer konklusiv sind, wird hier eine abgeschwächte Empfehlung ausgesprochen. Es besteht weiterer Forschungsbedarf.

8.1.7. EMPFEHLUNG

Bei beschwerdefreien Patienten ohne Diabetes mit einmaliger Episode einer akuten Pankreatitis, deren Ätiologie nicht bekannt ist, die über 40 Jahre alt sind und bei denen im Verlauf kein Hinweis auf eine Pankreasneoplasie festgestellt wurde, kann erwogen werden die Nachsorge nach 2 Jahren zu beenden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Kommentar:

Die adjustierte HR für die Neudiagnose eines Pankreaskarzinoms nach akuter Pankreatitis sinkt 24 Monate nach der Pankreatitis deutlich: 2 Jahre adjustierte HR 19,28; 95 % CI 14,62–25,41; 5 Jahre adjustierte HR 2,43; 95 % CI 1,73–3,41 [307, 314, 315]. Aus diesem Grund, und da initial übersehene Pankreasneoplasien innerhalb dieses Zeitraums vermutlich symptomatisch geworden wären, ist eine Beendigung der bildgebenden Kontrollen bei asymptomatischen Patienten ohne Organdysfunktion wahrscheinlich sicher.

8.1.8. EMPFEHLUNG

Patienten mit einmaliger Episode einer akuten Pankreatitis sollte bei nicht eindeutig biliärer oder obstruktiv-mechanischer Ätiologie eine Nikotin- und Alkoholkarenz empfohlen werden.

Evidenzlevel 2 Alkohol/3 Tabak, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Eine Vielzahl von Studien konnte eine Assoziation zwischen fortgesetztem Alkohol- und Tabakkonsum und dem Rezidiv- oder Chronifizierungsrisiko feststellen, wobei Tabak den vermutlich größeren Einfluss hat (Alkohol OR 1,68 95 % CI, 0,96–2,96 und Tabak OR 2,77 (95 % CI, 1,69–4,53) [287, 288, 292, 294, 297, 318]. Die gepoolte Prävalenz von Alkohol- und/oder Tabakkonsum in einer Metaanalyse zur Inzidenz von chronischer Pankreatitis nach akuter Pankreatitis beträgt 65 % (95 % CI, 48 %–80 %) bzw. 61 % (95 % CI, 47 %–73 %). Alkohol- und/oder Tabakkonsum sind damit die am häufigsten vorkommenden bekannten Risikofaktoren [291]. In der bereits besprochenen randomisierten Studie von Nordback et al. hatten gezielte Interventionen hinsichtlich des Alkoholkonsums zwar keinen Einfluss auf die Menge des konsumierten Alkohols, jedoch zeigt eine Subgruppenanalyse, dass vollständig abstinente Patienten keine Rezidive erlitten [296, 313]. Ähnliche Daten zeigt eine irische Fallserie [319]. Aufgrund allgemein zu erwartender günstiger Effekte auf die Gesundheit, die beschriebene Assoziation einer akuten Pankreatitis mit kardiovaskulären Erkrankungen [320] und dem Risiko für ein Rezidiv, sollte auch eine absolute Tabakkarenz empfohlen und nach Möglichkeit unterstützt werden [295].

Prospektive Studien zur Wirkung der Tabakkarenz auf die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis bzw. darauf abzielender Verhaltensinterventionen liegen nicht vor, hier besteht dringender Forschungsbedarf.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

9. Definition, Epidemiologie und Ätiologie der chronischen Pankreatitis

9.1. Definition

9.1.1. STATEMENT

Die chronische Pankreatitis ist eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, bei der durch rezidivierende Entzündungsschübe das Pankreasparenchym durch fibrotisches Bindegewebe ersetzt wird.

Folge des bindegewebigen Umbaus der Bauchspeicheldrüse ist ein fortschreitender Verlust der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion. Daneben kommt es zu charakteristischen Komplikationen wie z. B. Pseudozysten, Pankreasgangstenosen, Duodenalstenosen, Gefäßkomplikationen, Kompression der Gallenwege, einer Mangelernährung sowie einem Schmerzsyndrom. Schmerzen stellen das Hauptsymptom von Patienten mit chronischer Pankreatitis dar. Die chronische Pankreatitis stellt einen Risikofaktor für ein Pankreaskarzinom dar.

Eine chronische Pankreatitis reduziert die Lebensqualität und die Lebenserwartung betroffener Patienten deutlich.

starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021, NKLM

Kommentar:

Die Funktionsweise und Pathologie des Pankreas wurden erst relativ spät entdeckt und beschrieben. 1761 berichtete Giovanni Battista Morgagni den ersten Autopsiefall einer chronischen Pankreatitis und es dauerte weitere 60 Jahre bis Kuntzmann einen Zusammenhang zwischen Fettstühlen und einer Erkrankung der Bauchspeicheldrüse herstellte. Selbst im 21. Jahrhundert ist der Zeitraum vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung einer chronischen Pankreatitis unverhältnismäßig lang. Grund hierfür ist, anders als bei der akuten Pankreatitis, das Fehlen eines eindeutigen Laborparameters sowie die unspezifischen klinischen Symptome dieses Krankheitsbildes.

Pro 100 000 Einwohner liegt die weltweite Inzidenz der akuten Pankreatitis bei 34 (CI 23–49) und die der chronischen Pankreatitis bei 10, wobei 20 % der Patienten mit einem ersten Schub anschließend eine rezidivierende Pankreatitis entwickeln und von diesen wiederum 35 % in eine chronische Pankreatitis übergehen [321]. Bei Dialysepatienten steigt die Inzidenz auf 75 [322], die Prävalenz der Pankreatitis liegt in Deutschland bei 0,7 [323]. In Deutschland wurden im Jahr 2017 24 Fälle pro 100 000 Einwohner aufgrund einer chronischen Pankreatitis stationär aufgenommen (mit einer Krankenausletalität von 1,8 %) und 66/10 000 mit akuten Pankreatitis (Krankenhausletalität von 2,6 %) [324]. Die Letalität infolge der chronischen Pankreatitis wird bei einer mittleren Beobachtungszeit von 6,3–9,8 Jahren mit 12,8–19,8 %, die Gesamtletalität mit 28,8–35 % angegeben [325–327]. Fortgesetzter Alkoholkonsum verkürzt die Lebenserwartung signifikant, 33 % der Patienten mit chronischer Pankreatitis üben ihren erlernten Beruf nicht mehr aus [328] und 40 % werden arbeitslos, berufsunfähig oder frühberentet [326]. Die Sterblichkeit bei chronischer Pankreatitis ist im Vergleich zur Normalbevölkerung um das 3,6-fache erhöht. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt 70 %, die 20-Jahres-Überlebensrate 45 % im Vergleich zu 93 % und 65 % in einer altersadjustierten Vergleichskohorte. Fortgesetzter Alkoholabusus (Hazard Ratio, HR 1.6), Rauchen (HR 1.4) und eine Leberzirrhose (HR 2.5) beeinflussen die Prognose negativ [329]. Diese Daten unterstreichen die hohe sozio-ökonomische Bedeutung der Erkrankung.

Die Pathogenese der chronischen Pankreatitis ist in vielen Punkten noch unklar und vermehrt Gegenstand von Untersuchungen und nicht Thema der Leitlinie. Während in experimentellen Studien Faktoren wie eine vorzeitige Aktivierung von Verdauungsproteasen [330], infiltrierende Entzündungszellen [331], Stress des endoplasmatischen Retikulums [332], eine überschießende Fibrogenese im Pankreas [333, 334], und unterschiedliche Keimbahnmutationen kürzlich in den Vordergrund gerückt sind, stehen epidemiologisch vor allem der Alkoholmissbrauch [335] und zunehmend auch das Tabakrauchen [336] an erster Stelle.

Seit der Erstellung der letzten deutschen Konsensus-Empfehlungen [337] hat sich das Verständnis der chronischen Pankreatitis von seinen Grundlagen bis zur Behandlung weiter verbessert. Verantwortlich für den Fortschritt sind Erkenntnisse zu den Pathomechanismen, zahlreiche epidemiologischen Untersuchungen und prospektive Therapiestudien. Weil akute und chronische Pankreatitis zunehmend als Kontinuum aufgefasst werden, vereinigt die hier vorgelegte Aktualisierung der Leitlinie beide Krankheitsbilder und hat die Empfehlungen auf Basis der neuesten Datenlage aktualisiert. Im Folgenden werden die Aspekte der chronischen Pankreatitis behandelt.

9.2. Ätiologie

9.2.1. STATEMENT

Alkoholkonsum ist die häufigste gesicherte Ursache einer chronischen Pankreatitis. Zu den weiteren Ursachen zählen unter anderem der Nikotinkonsum, Autoimmunerkrankungen, Malignome, genetische Veränderungen und der primäre Hyperparathyreoidismus. In einigen Fällen kann die Ätiologie der Erkrankung nicht identifiziert werden.

Evidenzlevel 4, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Mit 50–84 % ist ein übermäßiger Alkoholkonsum die häufigste Ursache der chronischen Pankreatitis (CP), wie in mehreren Fall-Kontroll-Studien gezeigt werden konnte [338–344]. Die Prävalenz der CP korreliert mit der Menge des Alkoholkonsums in der Bevölkerung [340, 345, 346]. Die zugrunde liegenden Mechanismen für die Entstehung der CP durch einen schädlichen Alkoholkonsum sind nicht vollständig verstanden. Es scheint einen logarithmischen Zusammenhang zwischen dem relativen Risiko, an einer chronischen Pankreatitis zu erkranken und der Menge an konsumiertem Alkohol und Protein zu geben [338, 347]. Als Risiko für die Entwicklung einer CP wird von einem Minimum von 80 g Alkohol pro Tag über einen Zeitraum von 6–12 Jahren ausgegangen,

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

wobei ein Schwellenwert nicht festgelegt werden kann. In einer kleineren Studie war bereits der Konsum von 13,5 g Alkohol pro Tag ein Risikofaktor für das Entstehen einer CP [348]. Die Art des konsumierten Alkohols hat keinen Einfluss auf das erhöhte Risiko. Die Zeit zwischen Beginn eines exzessiven Alkoholkonsums bis zum Auftreten einer Pankreatitis beträgt im Mittel 18 ± 11 Jahre. Die Prävalenz der CP korreliert mit der Menge des Alkoholkonsums in der Gesellschaft [340, 345, 346].

Neben dem Alkoholmissbrauch ist das Tabakrauchen ein unabhängiger Risikofaktor [349]. In einer Arbeit lag die Odds Ratio des Nikotinkonsums als unabhängiger Risikofaktor bei 1,99 (95 % CI 1,01–3,91) [350]. Weiterhin beschleunigt das Rauchen die Krankheitsprogression bei CP (Zunahme der Kalzifikationen, Entwicklung eines Diabetes mellitus und des Schmerzes) [344, 351]. In Epidemiologischen Studien ist das vom Tabakrauchen ausgehende Risiko größer als das des Alkoholkonsums. Andere Ursachen der CP sind selten, sollten aber dennoch in der Ursachenabklärung berücksichtigt werden. Liegt ein früher Krankheitsbeginn und/oder eine positive Familienanamnese vor, sollte an eine genetische Ursache gedacht werden. Bei 9–60 % kann keine Ursache der CP beschrieben werden und diese Fälle werden als idiopathisch bezeichnet, wobei die höchsten Fallzahlen in dieser Gruppe in Indien berichtet wurden [352–354]. In dieser Gruppe mit idiopathischer CP können häufiger genetische Veränderungen identifiziert werden, welche zur CP prädisponieren. Aber es bedarf höchstwahrscheinlich noch weiterer Faktoren, um die CP auszulösen (siehe 9.2.2.). Die Häufigkeit der autoimmunen Pankreatitis in CP-Kohorten liegt zwischen 4–9,8 %, ist aber in Asien viel häufiger als in Europa [355, 356]. Eine Hypertriglyceridämie (> 1000 mg/dl) kann eine rezidivierende akute Pankreatitis bedingen, welche ohne Behandlung der Ursache möglicherweise im Verlauf Kriterien einer Diagnosestellung der CP erfüllt. In einer Nordamerikanischen CP-Kohorte wurde bei 13 % der Fälle eine Hyperlipidämie als Ursache der CP angegeben [353]. Die Prävalenz der CP liegt in verschiedenen Ländern bei 30–40/100 000 [51, 357, 358], während für die Inzidenz nur wenige Daten zur Verfügung stehen. Für Nordamerika wird die Inzidenz mit 4,35/100 000 angegeben [51].

Ein primärer Hyperparathyreodismus (pHTP) kann zu einer CP mit oder ohne Kalzifikationen führen. Fallserien von Patienten mit einem pHTP belegen, dass die Rate an Pankreatitiden (akut und chronisch) erhöht ist. Ursächlich sind am ehesten die erhöhten Serumkalziumspiegel [359]. Etwa 1 % der Patienten mit einer Pankreatitis hat zusätzlich einen pHPT und 6–12 % der Patienten mit pHPT haben eine Pankreatitis [360, 361]. Somit haben Patienten mit einem pHPT ein bis zu 28-fach erhöhtes Risiko, eine Pankreatitis zu entwickeln. Klinisch kann ein Malignom im frühen Stadium eine CP bedingen, ohne als ursächlich erkannt zu werden. Aus diesem Grund sollte die Latenz zwischen der Erstdiagnose der CP und der Erstdiagnose des Malignoms definiert werden. Wird die Latenz vergrößert, so wird es wahrscheinlicher, dass die diagnostizierten Pankreaskarzinome Folge der CP sind, wohingegen bei kürzerer Latenz das Pankreaskarzinom das klinische Bild einer CP bedingen kann [362]. Andererseits gibt es keinen sicheren Anhalt dafür, dass ein Papillentumor zu einer chronischen Pankreatitis führt. Einzelne Fallberichte zeigen eine Assoziation zwischen einem Papillentumor und wiederkehrenden Pankreatitisschüben ohne eine Chronifizierung, welche in der Regel durch eine Resektion verhindert wird [363].

Eine CP wird nicht durch eine Cholzystolithiasis bzw. Choledocholithiasis oder durch eine Mikrolithiasis/Sludge ausgelöst [364]. Weder klinische Studien noch tierexperimentelle Daten belegen einen kausalen Zusammenhang für eine biliäre Genese der CP [365, 366]. Der Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 ist kein unabhängiger Risikofaktor für eine CP. Der Diabetes mellitus Typ 3c (pankreopriv) kann Folge einer CP sein, da die Destruktion der Langerhansschen Inseln durch die progrediente Entzündungsreaktion zum Verlust der Expression und Sekretion von Insulin, Glukagon und Somatostatin führt [367]. Anatomische Anomalien wie ein Pancreas divisum scheinen alleine keine CP bedingen zu können und benötigen weitere Risikofaktoren. Bei Vorliegen eines weiteren Risikofaktors (z. B. Alkohol, genetischen Veränderungen) tritt gehäuft eine CP auf. Die Kohorten, die ein erhöhtes Risiko für eine chronische Pankreatitis bei alleinigem Vorliegen eines Pancreas divisum belegen, wurden häufig nicht auf weitere, z. B. genetische Risikofaktoren, untersucht. Im Kindesalter sollte bei Auftreten einer akuten idiopathischen Pankreatitis ätiologisch an Anomalien des hepatopankreatikobiliären Systems gedacht werden [368].

9.2.2. EMPFEHLUNG

Bei Verdacht auf eine genetisch bedingte chronische Pankreatitis sollte zunächst das PRSS1- (Exon 2 und 3), SPINK1- (Exon 3), und CPA1- (Exon 7, 8 und 10) Gen untersucht werden. Aufgrund der Entwicklung der Sequenzierungstechnologie erscheint es sinnvoll, zukünftig alle mit der CP assoziierten Varianten zu untersuchen.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

In Familien mit einem autosomal dominanten Erbgang gelang es 1996 erstmalig eine genetische Ursache der CP im kationischen Trypsinogen-Gen (*PRSS1*) zu beschreiben [369]. Seither wurden weitere Assoziationen in Proteasen und Protease-Inhibitoren der Verdauungsenzymkaskade beschrieben. Zu diesen Genen gehören der Serin-Protease-Inhibitor Kazal Typ 1 (*SPINK1*) und die Carboxypeptidase A1 (*CPA1*) [370, 371]. Weitere Assoziationen bestehen zu Veränderungen des Chymotrypsinogen C (*CTRC*), der Carboxylester-Lipase (*CEL*), der pankreatischen Lipase (*PNLIP*) und dem Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (*CFTR*) [372–376].

Weiterhin bestehen verschiedene Assoziationen zu häufigen Varianten (single nucleotide polymorphisms; SNPs), welche zukünftig in sogenannten Polygenetischen Risiko-Scores analysiert werden könnten [15, 377, 378]. Verschiedene Arbeiten zeigen, dass die klinische Relevanz der beschriebenen Varianten unterschiedlich ist und somit zum jetzigen Zeitpunkt keine Empfehlung gegeben werden kann, jegliche beschriebene Variante zu testen, wenn der Verdacht auf eine CP besteht [376, 379, 380]. Varianten im *PRSS1*-, *SPINK1*- und *CPA1*-Gen können alleine das Entstehen einer CP erklären (z. B. dominante Mutationen des *PRSS1* wie p.N29I, p.R122H), und es erscheint daher sinnvoll, bei Verdacht

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

auf eine genetisch bedingte CP diese Gene zu untersuchen, wobei die Auswahl der Varianten nicht evidenzbasiert ist. Eine aktuelle Auflistung der wesentlichen Varianten inklusive ihrer Konsequenz ist unter http://www.pancreasgenetics.org/ zu finden. Eine Untersuchung des *CFTR*-Gens sollte erfolgen, wenn der Verdacht auf das Vorliegen einer Zystischen Fibrose besteht. Weitere Varianten können im Rahmen von Forschungsarbeiten analysiert werden.

Zukünftig sollte eine vollständige Untersuchung aller bekannten mit der CP assoziierten Varianten erfolgen, da sehr seltene Varianten teilweise sehr hohe *Odds Ratios* haben und somit für den einzelnen Patienten relevant sein können. Durch die Entwicklung der Sequenzierungstechnologien ist es möglich, das gesamte Genom zukünftig kostengünstig zu analysieren, wobei Sorgfalt auf Bestätigung von krankheitsrelevanten Mutationen gelegt werden muss [381]. Patienten, bei denen eine genetische Untersuchung von zur CP prädisponierenden Varianten erfolgt, müssen entsprechend des Gendiagnostikgesetzes beraten werden.

9.2.3. EMPFEHLUNG

Die Indikation zur Durchführung einer genetischen Diagnostik kann bei positiver Familienanamnese (mindestens ein erstgradig oder 2 zweitgradig betroffene Verwandte) oder bei einem frühen Krankheitsbeginn (vor dem 30. Lebensjahr) bestehen, wenn keine andere offensichtliche Ursache identifiziert werden kann.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Die Wahrscheinlichkeit einer genetischen Ursache ist bei Patienten mit positiver Familienanamnese und/oder frühem Krankheitsbeginn am höchsten, wobei keine verlässlichen Zahlen für diese Aussage angeführt werden können. Wann eine Familienanamnese positiv ist, ist nicht eindeutig definiert. Dementsprechend ist die oben genannte Empfehlung nicht evidenzbasiert. Ebenso gibt es für die Altersgrenze des Krankheitsbeginns keine Evidenz. Eine genetische Testung sollte nur von Ärzten nach entsprechender Aufklärung und schriftlicher Einwilligung mit entsprechender Bedenkzeit erfolgen. Es erscheint sinnvoll, dass sich Patienten mit einer ungeklärten Ätiologie der CP in Zentren mit entsprechender Expertise vorstellen, um die Ursachenabklärung durchzuführen.

9.2.4. EMPFEHLUNG

Wenn eine zur chronischen Pankreatitis prädisponierende genetische Variante bei einem Patienten gefunden wurde, soll eine Beratung durch Fachärzte für Humangenetik oder Ärzte mit Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung und zusätzlicher Qualifikation für eine genetische Beratung gemäß Gendiagnostikgesetz erfolgen.

entsprechend Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009 (BGBl. I S. 2529, 3672, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Das Gendiagnostikgesetz (GenDG) regelt verbindlich, in welchen Konstellationen eine genetische Testung von Patienten erfolgen darf [382]. Prinzipiell gilt, dass eine genetische Testung nur durch Ärzte vorgenommen werden darf. Soll eine prädiktive genetische Untersuchung erfolgen, darf diese nur durch Fachärzte für Humangenetik oder Ärzte mit Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung und zusätzlicher Qualifikation für genetische Untersuchungen in ihrem Fachgebiet vorgenommen werden. Eine genetische Beratung darf ebenfalls nur durch einen entsprechend qualifizierten Arzt erfolgen. Eine genetische Beratung soll nach einer genetischen Untersuchung erfolgen. Wenn eine genetische Eigenschaft mit Bedeutung für eine Erkrankung vorliegt, welche nicht behandelbar ist, muss die Beratung zwingend erfolgen. Bei jeder prädiktiven Untersuchung muss eine Beratung zwingend vor und nach der Untersuchung erfolgen. Das GenDG gilt nicht bei Untersuchungen zu Forschungszwecken. Eine genetische Untersuchung darf nur nach ausdrücklicher und schriftlicher Einwilligung der zu untersuchenden Person erfolgen. Vorab muss eine Aufklärung über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung erfolgen und eine angemessene Bedenkzeit gewährt werden. Somit gilt, dass jeder Arzt eine Untersuchung von zur CP prädisponierenden genetischen Veränderungen unter Einhaltung der Anforderungen an eine korrekte Aufklärung veranlassen kann. Wird eine zur CP prädisponierende Variante gefunden, muss eine Beratung durch einen qualifizierten Arzt (siehe oben) durchgeführt werden. Eine prädiktive Testung wird bei CP prinzipiell nicht empfohlen.

9.2.5. STATEMENT

Die Schmerzursachen bei chronischer Pankreatitis sind multifaktoriell und deren Pathophysiologie ist nicht vollständig verstanden. Schmerzen können strukturell durch Veränderungen des Pankreas bedingt, aber auch neuropathisch sein.

Evidenzlevel 5, starker Konsens

Kommentar:

Schmerzen sind eines der dominanten Symptome einer CP und für den Patienten sehr belastend. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass bis zu 50 % der Patienten mit einer CP über keine Schmerzen berichteten, jedoch konnten neuere Studien diese Zahlen nicht verifizieren [326, 383–385]. Die Ursache der Schmerzen ist noch nicht vollständig verstanden, scheint aber multifaktoriell zu sein. Ursache der Schmerzen können strukturelle Veränderungen des Pankreas, z. B. Pankreasgangstenosen oder -steine sein. Im Verlauf wird der Schmerz neurogen, was sich in Veränderungen der pankreatischen Nerven widerspiegelt [386]. Es resultieren dauerhafte neuroplastische Veränderungen. Dementsprechend wird vermutet, dass die Schmerzen bei Patienten mit einer CP im Verlauf neuropathisch sein könnten [387–389]. Neben den pankreatischen Schmerzen müssen extrapankreatische Schmerzen beachtet und therapiert werden. Weitere Grundlagen und klinische Forschung sind notwendig, um die Ursachen der Schmerzen im gesamten Krankheitsverlauf zu verstehen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

10. Diagnostik (Funktionstests, Bildgebung, Klassifikation) bei chronischer Pankreatitis

10.1. Definition der exokrinen Pankreasinsuffizienz (engl. PEI)

Unter exokriner Pankreasinsuffizienz versteht man die Einschränkung der Pankreasenzym- und/oder Bikarbonatsekretion in das Duodenum – unabhängig von ihrer Genese. Es werden primäre und sekundäre Formen unterschieden. Neben dem Verlust von funktionsfähigem exokrinen Parenchym können Obstruktionen der Pankreasgänge, verminderte Stimulation des exokrinen Pankreas und Inaktivierung von Pankreasenzymen der exokrinen Funktionsstörung zugrunde liegen [390].

Hauptursachen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz sind die chronische oder autoimmune Pankreatitis, das Pankreaskarzinom und eine partielle Pankreasresektion oder Pankreatektomie.

Bei der nicht so seltenen Mukoviszidose (zystische Fibrose) liegen primär je nach Ausmaß der genetisch bedingten Funktionseinschränkung des CFTR (cytric fibrosis transmembrane conductance regulator) primär eine Minderung der Bikarbonat-, Chlorid- und Wassersekretion aus den Gangzellen vor. Diese begünstigen das Auftreten von Proteinpräzipitaten des proteinreichen Pankreassekrets. Diese Präzipitate behindern die Pankreassekretion mit sekundärer Atrophie der Azinuszellen aufgrund der Druckerhöhung in den Gängen. Weitere Ursachen sind in ▶ **Tab. 10** zusammengefasst.

10.2. Entwicklung und klinische Symptomatik der exokrinen Pankreasinsuffizienz

Die chronische Pankreatitis ist eine progrediente Erkrankung, die mit einem zunehmenden Verlust von funktionsfähigem Parenchym einhergeht. Dieser Parenchymverlust führt zu einer progredienten Reduktion der exokrinen Funktion.

Die klinische Manifestation einer exokrinen Insuffizienz ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz kann bereits bei der initialen Diagnosestellung einer chronischen Pankreatitis nachweisbar sein; nach einem Krankheitsverlauf von ca. 10 bis 15 Jahren ist bei Patienten mit chronischer alkoholtoxischer Pankreatitis mit einer manifesten exokrinen Pankreasinsuffizienz zu rechnen. Bei Patienten mit idiopathischer chronischer Pankreatitis oder mit hereditären Formen der chronischen Pankreatitis kann die Manifestation der exokrinen Insuffizienz noch später erfolgen [391].

Dies dürfte durch den geringeren Schweregrad der chronisch progredienten Entzündung erklärt sein [392].

Meist manifestiert sich die exokrine Insuffizienz spät im Verlauf der chronischen Pankreatitis, da eine hohe Reservekapazität vorliegt und erst wenn weniger als 10 % der ursprünglichen Enzymmenge sezerniert werden, eine Symptomatik auftritt [393].

Es existieren keine klinischen Symptome, anhand derer die exokrine Pankreasinsuffizienz eindeutig diagnostiziert werden kann; Gewichtsverlust oder – seltener – Steatorrhoe können auf eine signifikante exokrine Insuffizienz hinweisen. Symptome, die auf eine unzureichende Resorption fettlöslicher Vitamine hindeuten, können bereits vor einer Steatorrhoe auftreten. Ebenso kann eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms bei chronischer Pankreatitis vor der manifesten exokrinen Pankreasinsuffizienz auftreten [394] oder signifikante Veränderungen in der Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms [395, 396].

Eine Steatorrhoe, die Symptom einer exokrinen Pankreasinsuffizienz sein kann, ist weder klinisch sicher zu erfassen noch ist sie immer Folge einer exokrinen Pankreasinsuffizienz [397].

Patienten mit chronischer Pankreatitis und exokriner Insuffizienz entwickeln eine Steatorrhoe, wenn die Pankreasfunktion um mehr als 90 % eingeschränkt ist, dabei spielen insbesondere die Enzyme Lipase und Trypsin eine entscheidende Rolle [393].

Gewichtsverlust ist typischerweise assoziiert mit einer Steatorrhoe.

Die durch den Mangel an fettlöslichen Vitaminen A, D, E und K hervorgerufenen Symptome sind vielfältig und können bereits bei leichter bis moderater exokriner Insuffizienz auftreten.

Patienten mit einer exokrinen Insuffizienz leiden häufig unter Einschränkungen der kognitiven Funktion und damit sowohl einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit als auch einer reduzierten Lebensqualität [398].

10.3. Funktionstests

10.3.1. EMPFEHLUNG

Exokrine Pankreasfunktion und morphologische Zeichen der chronischen Pankreatitis korrelieren nicht grundsätzlich, weshalb sowohl morphologische als auch Funktionsuntersuchungen zur Diagnosestellung herangezogen werden sollen.
Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Bei vielen Patienten sind sowohl morphologische Veränderungen als auch Funktionseinschränkungen nachweisbar, keinesfalls aber verhalten sich Morphologie und klinisch apparente Einschränkungen der exokrinen Funktion proportional [399–404].

Allein das mit einem Zeitfenster von mehr als 10 Jahren verspätete Auftreten der exokrinen Insuffizienz bei Patienten mit alkoholtoxischer chronischer Pankreatitis spricht gegen eine strenge Korrelation von Morphologie und Funktion. Gründe sind hier wahrscheinlich die Funktionsreserve des Pankreas, die partielle Digestion durch extrapankreatische Enzyme und die qualitative Zusammensetzung der Nahrung des Patienten; z. B. fettarme Diät aufgrund besserer Verträglichkeit.

Bei fortgeschrittener chronischer Pankreatitis mit schweren morphologischen Veränderungen wie multiplen Gangobstruktionen und Parenchymatrophie sind häufig auch starke Funktionseinschränkungen nachweisbar [405].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 10** Ursachen der exokrinen Pankreasinsuffizienz.

Verlust von Pankreasparenchym
▪ Chronische Pankreatitis ▪ Autoimmune Pankreatitis ▪ Schwere akute Pankreatitis ▪ Pankreaskarzinom ▪ Nach Pankreasresektion ▪ Mukoviszidose (zystische Fibrose)
Andere, häufige Ursachen
▪ Pankreasgangobstruktion ▪ Verminderte endogene Stimulation – Glutensensitive Enteropathie(Zöliakie) – Diabetes mellitus, wenn Insulinmangel vorliegt (Insulin stimuliert parakrin die Pankreasenzymsynthese.) – Z. n. nach gewissen operativen Eingriffen am Magen (Magenresektionen nach Billroth 1 oder 2, Gastrektomie, gastrojejunaler Bypass). Nach diesen operativen Verfahren kommt es zur pancreatiko-cibalen Dyssynchronie: Die Freisetzung von CCK und Sekretin erfolgen nicht synchron zur notwendigen Sekretion der Digestionsenzyme in das Jejunum.
Seltene Ursachen
▪ Proteinmangel ▪ Shwachman-Diamond-Syndrom ▪ Johanson-Blizzard-Syndrom ▪ Angeborene Enzymdefekte (Mangel an Trypsinogen, Enteropeptidase -Enterokinase-, weitere Proteasen oder alpha1-Antitrypsin) ▪ Fehlen von Amylase, Lipase ▪ Frühzeitige Inaktivierung von Enzymen (Hyperchlorhydrie). Besonders säurelabil ist die Pankreas-Lipase.

10.3.2. EMPFEHLUNG

Ein nichtinvasiver Pankreasfunktionstest soll zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz durchgeführt werden. Hierfür bieten sich die Bestimmung der fäkalen Elastase 1 (mit spezifischen Antikörpern) oder ein Atemtest mit ^{13}C-markierten Lipiden an.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Die exokrine Pankreasinsuffizienz wird in 3 Schweregrade eingeteilt.

Bei der milden (leichten) exokrinen Insuffizienz ist die Sekretion eines oder mehrerer Pankreasenzyme eingeschränkt; bei der moderaten (mittelgradigen) exokrinen Insuffizienz ist zusätzlich die Bicarbonatsekretion vermindert. Bei der schweren exokrinen Insuffizienz tritt zudem eine Steatorrhoe auf [406].

Die Messung der exokrinen Pankreasfunktion in unterschiedlichen Schweregraden ist in der klinischen Routine durch die fehlende Verfügbarkeit von Testverfahren, die in der Lage sind, unterschiedliche Ausprägungen der Funktionseinschränkung mit hoher Sensitivität und Spezifität zu detektieren, limitiert [407].

Der ideale Test für die Bestimmung der exokrinen Pankreasfunktion sollte exakt, nichtinvasiv und weit verbreitet sowie allseits verfügbar sein, sowie alle möglichen sekretorischen Einschränkungen detektieren. Die heute verfügbaren, etablierten Testverfahren sind in ihrer diagnostischen Genauigkeit dem als Referenztest und Goldstandard geltenden Sekretin-Pankreozymin (CCK)-Test, der nicht mehr verfügbar ist, unterlegen.

Die Messung der fäkalen Elastase (FE-1) ist das in Deutschland am weitesten verbreitete Testverfahren zur Messung der exokrinen Pankreasfunktion. Die Bestimmung der FE-1 kann eine milde bis moderate exokrine Pankreasfunktion nicht sicher ausschließen; ein Grenzwert von > 200 µg/g wird allgemein als Normalwert akzeptiert. Werte von > 500 µg/g schließen eine exokrine Pankreasinsuffizienz aus, wohingegen sehr niedrige Werte meist bei einer signifikanten exokrinen Pankreasinsuffizienz gemessen werden können [390].

Messungen von ^{13}C-markierten Substraten (^{13}C-Mixed-Triglyceride-Atemtest) sind eine vielversprechende Alternative zur Messung von unterschiedlichen Ausprägungen der exokrinen Pankreasinsuffizienz, allerdings ist das Testverfahren nicht weit verbreitet [408].

Die Messung des Volumens der Pankreassekretion nach Stimulation in der MRCP ist ein semiquantitatives Testverfahren. Die Sensitivität ist gering (< 69 %) [409, 410], die klinische Verfügbarkeit ebenso.

Bei Kindern mit Mukoviszidose konnten weder der ^{13}C-Mixed-Triglyceride-Atemtest noch die Bestimmung der fäkalen Elastase die Notwendigkeit der Bestimmung der Fettausscheidung im Drei-Tage-Sammelstuhl ersetzen [411].

Sondentests mit Sekretinstimulation gelten als Referenzstandard für die Messung der Pankreasenzymsekretion, sie sind jedoch aufwendig und teuer und deshalb nur in spezialisierten Zentren verfügbar.

10.3.3. EMPFEHLUNG

Die Evaluation der exokrinen Pankreasfunktion sollte bei der Diagnosestellung der Erkrankung erfolgen.

Evidenzstärke 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Im Verlauf sollen zudem Untersuchungen der exokrinen Pankreasfunktion erfolgen, wenn sich nach initial normalem Pankreasfunktionstest Veränderungen der klinischen Symptomatik ergeben, die mit einer exokrinen Insuffizienz im Zusammenhang stehen können.

Evidenzstärke 4, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Obwohl es, aufgrund der großen Reservekapazität, der im Verlauf der Erkrankung häufig erst späten Manifestation von signifikanten Funktionseinschränkungen, der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität der klinisch breit verfügbaren Funktionstests, Gründe gibt, die gegen eine initiale Messung der exokrinen Funktion bei Diagnosestellung sprechen könnten, hat die exokrine Pankreasinsuffizienz Einfluss auf den klinischen Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit chronischer Pankreatitis [412]. Ergebnisse der Testverfahren und die entsprechende sich anschließende Behandlung können damit direkt den klinischen Verlauf der Erkrankung beeinflussen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Verlaufsuntersuchungen zum Monitoring der exokrinen Pankreasfunktion nach initial normalen Tests sind notwendig, um die Ursache von Symptomen, die sich wegen einer exokrinen Insuffizienz entwickeln können, zu verifizieren. Diese Aussage entspricht derzeit Expertenmeinung und ist nicht durch Studien belegt. Bei gesicherter chronischer Pankreatitis in einem bildgebenden Verfahren besteht bei einem Patienten mit Gewichtsverlust oder bereits Untergewicht oder vorliegender Diarrhoe ohnedies die Indikation zur Pankreasenzymsubstitution. Eine Gewichtszunahme nach Enzymsubstitution wäre der Beleg einer vorliegenden Pankreasinsuffizienz.

10.3.4. EMPFEHLUNG

Bei Patienten mit Diabetes mellitus sollte bei Auftreten klinischer Symptome einer exokrinen Pankreasinsuffizienz, wie einem unerklärlichen Gewichtsverlust, ein nichtinvasiver Test der exokrinen Pankreasfunktion erfolgen.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Patienten mit Diabetes mellitus können eine exokrine Pankreasinsuffizienz haben. Dies wird durch eine gestörte insulo-azinäre Achse erklärt. Wie oben bereits erwähnt, stimuliert Insulin die Pankreasenzymsynthese [413–416]. In erster Linie kommt es dann zu einem Gewichtsverlust. Wenn sich dieser nicht anders erklären lässt, muss auch an eine exokrine Pankreasinsuffizienz gedacht werden und diese durch entsprechende Messungen nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. Die schlechte Sensitivität des verfügbaren nichtinvasiven Tests kann die Diagnose einer exokrinen Pankreasinsuffizienz in diesem Setting erschweren.

10.4. Bildgebung

10.4.1. EMPFEHLUNG

Endosonografie (EUS), CT und MRT sind die Untersuchungsmethoden mit der höchsten Sensitivität und Spezifität zur Etablierung der Diagnose einer chronischen Pankreatitis.

Die transabdominelle Sonografie sollte aufgrund ihrer fehlenden Invasivität und der weiten Verbreitung trotz der geringen Genauigkeit die initial anzuwendende Basisuntersuchung sein.

Bei unklaren Befunden sollte nach der transabdominellen Sonografie die Endosonografie erfolgen. CT und MRT liefern bei unklaren Befunden ergänzende Informationen.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens, NKLM

Kommentar:

Es existieren verschiedene bildgebende Untersuchungen, mit deren Hilfe man die Diagnose einer chronischen Pankreatitis stellen kann. Neben der transabdominellen Sonografie stehen die ERP, die CT, die EUS und die MRT zur Verfügung. Jede dieser Modalitäten – mit ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen – ist in unterschiedlichen Situationen oder bestimmten Phasen der Erkrankung hilfreich.

▶ **Tab. 11** Vergleich der diagnostischen Leistungsfähigkeiten bildgebender Verfahren bei CP.

Methode	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
EUS	81	90
ERCP	82	94
MRCP/MRT	78	96
CT	75	91
Ultraschall	67	98

In einer Metaanalyse, die insgesamt 43 Studien zur Performance bildgebender Verfahren bei der chronischen Pankreatitis untersuchte, wurden EUS, ERCP, CT und MRT als die Methoden klassifiziert (▶ **Tab. 11**), die die beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität bieten, die transabdominelle Sonografie ist die Modalität mit der geringsten Genauigkeit [417].

Die Kombination aus MRT und MRCP bietet eine umfassende nichtinvasive Visualisierung sowohl des Pankreasparenchyms (MRT) als auch des Gangsystems (MRP). Die MRCP kann das Pankreasgangsystem insbesondere dann, wenn es erweitert ist, in der T2-Wichtung hervorragend darstellen; die Sensitivität der Methode ist bei diskreten Veränderungen der Seitenäste jedoch gering, sodass sie in diesen Fällen der ERCP unterlegen ist [418]. Verkalkungen sind in der MRT nicht darstellbar.

Die Sekretin-Stimulation des Pankreas in der MRT führt im Wesentlichen zu einer Stimulation der hydrokinetischen Funktion, mit verstärkter Wasser- und Bikarbonatsekretion aus den Gangepithelien und somit zu einer verstärkten Füllung des Pankreasgangsystems mit Pankreassekret. Diese Füllung ist visualisierbar und kann helfen, Stenosen im Pankreasgangsystem zu detektieren [419] sowie Zysten mit Anschluss an das Gangsystem [420]. Die Sekretin-Stimulation in der MRT kann über die Quantifizierung der Flüssigkeitsmenge im duodenalen Lumen helfen, auch die exokrine Pankreasfunktion zu quantifizieren. Bei hoher Spezifität ist die Sensitivität der sMRCP mit Quantifizierung eingeschränkt. Für Sekretin bestehen immer wieder Lieferengpässe.

Die ERP als invasives Verfahren in der Diagnostik soll aufgrund ihrer höheren Morbidität durch andere bildgebende Verfahren mit identischer Aussagekraft ersetzt werden.

Verkalkungen sind pathognomonisch für die chronische Pankreatitis. Sie treten bei bis zu 90 % der Patienten im Verlauf der Erkrankung auf [421]. Verkalkungen sind grundsätzlich intraduktal – im Pankreashauptgang oder in kleinen bzw. kleinsten Seitengängen – zu finden.

Die Computertomografie ist die Methode mit der höchsten Spezifität bei der Detektion von Verkalkungen; da Verkalkungen nach Kontrastmittelgabe übersehen werden können, soll grundsätzlich auch ein Nativ-CT durchgeführt werden [422].

Das Dilemma in der Bildgebung des Pankreas besteht darin, dass das Verfahren mit der besten Verfügbarkeit und der geringsten Belastung für den Patienten (transabdominelle Sonografie)

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

das Verfahren ist, welches aufgrund der o. g. Probleme im Vergleich zu invasiveren Verfahren (Endosonografie) oder Verfahren, die mit einer Strahlenbelastung (Computertomografie) oder vergleichsweise hohen Kosten und Aufwand (MRT) verbunden sind, eine geringe Sensitivität und Spezifität aufweist. Gleichwohl gibt es Daten, die belegen, dass auch mit der der transabdominellen Sonografie eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnosestellung der chronischen Pankreatitis erreicht werden kann. Anders als bei den Schnittbildverfahren sind die sonografischen Verfahren stärker von der Expertise des Untersuchers abhängig.

Die Auswahl der zu verwendenden bildgebenden Untersuchungen sollte anhand von lokaler Verfügbarkeit und Expertise, Invasivität und Kosten erfolgen; die ERP ist nicht länger eine diagnostische Untersuchung, sondern soll nur noch für therapeutische Zwecke eingesetzt werden.

Die transabdominelle Sonografie des Pankreas sollte sowohl bei der initialen Diagnosestellung als auch im Verlauf zuerst angewandt werden. Insbesondere zur Detektion von Komplikationen, wie zum Beispiel Pseudozysten, kann sie auch als Screening-Untersuchung eingesetzt werden. Die transabdominelle Ultraschalluntersuchung ist die morphologische Basisdiagnostik, sie kann einfach und ohne Risiken wiederholt werden; die Invasivität ist gering. Sie ist in der Regel die einfachste und am schnellsten verfügbare Methode [423]. Sie ist jedoch in hohem Maße von der Erfahrung (und der Leidenschaft) des Untersuchers abhängig, das Organ in adäquater Weise darzustellen, da das Pankreas häufig wegen der retroperitonealen Lage und aufgrund von Luftüberlagerungen oder auch bei ausgedehnten Verkalkungen nicht oder nicht ausreichend visualisiert werden kann.

Insbesondere in frühen Stadien der Erkrankung, wenn nur geringgradige morphologische Veränderungen präsent sind, kann die transabdominelle Ultraschalluntersuchung bei der Detektion dieser Veränderungen versagen.

Aus diesen verschiedenen Gründen hat die Sonografie im Vergleich zu den anderen bildgebenden Verfahren die schlechteste Sensitivität und Spezifität.

Eine Verbesserung von Sensitivität und Spezifität kann durch eine Wichtung der detektierbaren Merkmale, analog zur Rosemont-Klassifikation für den Endoskopischen Ultraschall, erreicht werden (Sensitivität 81 %, Spezifität 97 %) [424].

Kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchungen spielen keine Rolle bei der Diagnosestellung der chronischen Pankreatitis. Kontrastmittelapplikationen erhöhen die Sensitivität und Spezifität der Methode bei der Detektion von Komplikationen wie Nekrosen oder vaskularisierten Knoten (Noduli) in zystischen Läsionen (IPMN).

Die Differenzialdiagnose zwischen der chronischen Pankreatitis und dem Pankreaskarzinom ist auch mit der kontrastverstärkten Ultraschalluntersuchung nicht sicher möglich [425].

Für die Verlaufsbeurteilung der chronischen Pankreatitis mit transabdomineller Sonografie existieren keine Studien.

10.4.2. EMPFEHLUNG

Die Endosonografie ist die Methode der Wahl, um bereits in frühen Erkrankungsstadien die chronische Pankreatitis mit hoher Sensitivität zu diagnostizieren.

Der Endosonografie soll im Verlauf der chronischen Pankreatitis bei der Detektion und Klassifikation von Komplikationen (Nekrosen, Pseudozysten) und insbesondere zur Therapie von signifikanten Pankreaspseudozysten oder -nekrosen eingesetzt werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Für die morphologische Beurteilung der chronischen Pankreatitis durch die EUS sind parenchymale und duktale Zeichen als diagnostische Kriterien identifiziert worden [426]. In der Rosemont-Klassifikation sind diese Kriterien gewichtet worden [427].

Grundsätzlich wird mit zunehmender Anzahl von Kriterien die Diagnose der chronischen Pankreatitis wahrscheinlicher, allerdings können auch schon einzelne Kriterien im Zusammenhang mit dem klinischen Kontext und der Anamnese mit hoher Sicherheit zur frühzeitigen Diagnose führen [428].

Zur Verlaufsbeurteilung der chronischen Pankreatitis durch Endosonografie existieren keine Daten; die Endosonografie wird eingesetzt, um Komplikationen der Erkrankung, insbesondere Pseudozysten und Nekrosen zu detektieren und zu therapieren.

Die Endosonografie mit Elastografie kann nicht sicher zwischen chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom differenzieren [429, 430]. Die Elastografie besitzt eine hohe Sensitivität, allerdings ist die Spezifität bei dieser Differenzialdiagnose gering. Grundsätzlich ist es möglich, den Grad der Fibrose anhand (nicht validierter) Scoring-Systeme zu bestimmen. Auch bei der Diagnose der autoimmunen Pankreatitis könnte die Elastografie zusätzliche Informationen liefern [431].

In der Diagnosestellung der chronischen Pankreatitis spielt die Elastografie keine Rolle.

Die kontrastverstärke Endosonografie kann Unterschiede in Vaskularisierungsmustern von Pankreasläsionen darstellen und damit zwischen gut und schlecht vaskularisierten Läsionen unterscheiden.

In verschiedenen Studien liefern EUS-Elastografie und kontrastverstärkte Endosonografie valide Ergebnisse bei der Diagnose und Differenzialdiagnose von chronischer Pankreatitis und deren Komplikationen. Trotzdem sind weitere Untersuchungen notwendig, um den Stellenwert der Methoden in verschiedenen klinischen Szenarien zu validieren.

Insbesondere die Differenzialdiagnose zwischen chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom gelingt weder mit Elastografie noch mit kontrastverstärkter Sonografie [431].

10.5. Klassifikation

Es existieren verschiedene Klassifikationssysteme der chronischen Pankreatitis, die jeweils unterschiedliche Informationen in die jeweilige Stadieneinteilung einbeziehen (▶ **Tab. 12**).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 12** Übersicht über Klassifikationssysteme für die chronische Pankreatitis.

Name	Ätiologie	Symptomatik	Funktion	Morphologie
Cambridge-Klassifikation [433]				X
Manchester-Klassifikation [434]		X	X	X
M-ANNHEIM [435]	X	X	X	X
TIGAR-O [436, 437]	X			
Rosemont [427]				X
Mayo-Score [391]		X	X	X
Büchler -Klassifikation [438]	X	X	X	X
Japanese Criteria [439]				X
COPPS [440]		X	X	

10.5.1. EMPFEHLUNG

Die morphologischen Veränderungen der chronischen Pankreatitis sollten anhand der Cambridge-Klassifikation, modifiziert für die entsprechenden Untersuchungsmodalitäten, klassifiziert werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Zur Abschätzung des Schweregrades des kurz- und mittelfristigen Verlaufes der chronischen Pankreatitis sollte der COPP-Score verwendet werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

Kommentar:

Eine Klassifikation, die derzeit grundsätzlich für die Beschreibung des Stadiums der chronischen Pankreatitis bei allen Patienten herangezogen wird, existiert nicht. Keines der Klassifikationssysteme ist in internationalen, prospektiven und randomisierten Studien auf seine Zuverlässigkeit zur Vorhersage der Prognose, von Morbidität und Letalität getestet worden.

Eine einheitliche Klassifizierung aller Krankenhausfälle mit chronischer Pankreatitis könnte jedoch helfen, in der Weiterentwicklung des DRG-Systems zukünftig eine aufwandsadaptierte Staffelung der Erlöse zu erreichen. Ein Klassifikationstool wird derzeit ungefähr von 50 % der Pankreatologen benutzt [432].

Die Cambridge-Klassifikation ist ursprünglich entwickelt worden, um Gangveränderungen des Pankreasgangsystems zu klassifizieren. Die Adaptation der Cambridge-Klassifikation für Schnittbildverfahren sollte zur Diagnose der chronischen Pankreatitis eingesetzt werden, es Bedarf allerdings einer Validierung der adaptierten Kriterien für Ultraschall, EUS und MRT in prospektiven Studien.

ERCP:

Cambridge 0:	keine pathologischen Veränderungen
	bei kompletter Darstellung des Pankreasganges
Cambridge 1:	weniger als 3 pathol. Seitenäste, Hauptgang regelrecht
Cambridge 2:	mehr als 3 pathol. Seitenäste, Hauptgang regelrecht
Cambridge 3:	> 3 pathol. Seitenäste plus pathol. Hauptgang
Cambridge 4:	wie 3 plus Zyste, Gangsteine, Strikturen,
	Einbeziehung von Nachbarorganen

Transabdominelle Sonografie:

Cambridge 0:	normales Organ, Gang < 2 mm, glatte Kontur
Cambridge 1:	echodichte Organkontur, Organ vergrößert (bis 1,5-fach), Gang < 3 mm, Textur wabig lobuliert
Cambridge 2:	irreguläre Kontur, irregulärer echoverstärkter Hauptgang > 3 mm, lobulierte Textur mit echodichten Septen
Cambridge 3:	wie 2 und Zysten, fokale Verkalkungen
Cambridge 4:	wie 3 und Gangsteine, Obstruktionen des Ganges, tumoröse Auftreibung des Organs > 2-fach, Thrombose Milzvene

Endosonografie:

Cambridge 0:	keine
Cambridge 1:	wabig lobulierte Textur – honigwabenartig, Gang < 3 mm,
Cambridge 2:	hyperechogener Gang, hyperechogene Foci, echodichte Kontur, Gang < 3 mm
Cambridge 3:	wabig lobuliert, septiert, hyperechogene Foci, Gang > 3 mm, irregulärer Gang, keine Gangsteine,
Cambridge 4:	wie 3 und Verkalkungen, Gangsteine, Zysten

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

CT/MRCP

Cambridge 0:	keine
Cambridge 1:	mit den heutigen Methoden im CT/MRCP nicht abgrenzbar
Cambridge 2:	2 oder mehr der folgenden Veränderungen:
	Pankreasgang zw. 2 und 4 mm im Corpus pancreatis,
	leichte Pankreasvergrößerung, heterogene Parenchymstruktur
	kleine zystische Veränderungen (< 10 mm)
	Gangunregelmäßigkeiten pathologische Nebengänge > 3
Cambridge 3:	alle bei 2 genannten Veränderungen plus pathologischer Hauptgang (> 4 mm)
Cambridge 4:	Eine der bei 2 und 3 genannten Veränderungen plus eine oder mehr der folgenden:
	Zystische Strukturen > 10 mm
	Parenchymverkalkungen
	intraduktale Füllungsdefekte (Kalksteine),
	Gangobstruktion (Strikturen)
	schwere Gangunregelmäßigkeiten

Das COPPS-Modell orientiert sich am Model für die Prognoseeinteilung der Leberzirrhose (Turcotte-Child-Pugh-Score). Im COPPS-Modell werden als Surrogatmarker für die Erkrankungsschwere Anzahl der Krankenhausbehandlungen und Dauer der Krankenhausbehandlung innerhalb eines Jahres genutzt [440]. Der große Vorteil dieses Klassifikationssystems läge darin, dass, würde es sich in prospektiven Studien ähnlich zuverlässig erweisen wie das zugrunde liegende Pendant zur Klassifikation der Leberzirrhose, die Prognoseeinschätzung einfach und ätiologieunabhängig möglich ist. Im COPPS-Modell sind Krankenhausverweildauer und Wiederaufnahmerate innerhalb von 12 Monaten die Prognosemarker.

In der Manchester-Klassifikation werden bildgebende Befunde konklusiv mit klinischen Befunden kombiniert. In diesem System sind dominierend für den Schweregrad der Pankreatitis der Nachweis einer exokrinen und/oder endokrinen Insuffizienz bzw. der Nachweis von Komplikationen.

Beim ABC-System nach Ramesh und Büchler wird in allen Stadien eine positive Bildgebung gefordert, für den Schweregrad der chronischen Pankreatitis ist allein das Vorliegen einer exokrinen und/oder endokrinen Insuffizienz und/oder von Komplikationen entscheidend.

Die Rosemont-Klassifikation beschreibt anhand von EUS-Kriterien das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis (▶ **Tab. 13**).

Die M-ANNHEIM-Klassifikation versucht eine Charakterisierung der Patienten nach Ätiologie, klinischem Stadium und Schweregrad. Der Schweregrad der Entzündungsreaktion wird durch klinische Symptome und therapeutische Interventionen evaluiert. Am Ende eines komplexen Klassifikationssystems steht ein Punktesystem (0–25 Punkte), das den Schweregrad der chronischen Pankreatitis beschreibt. In einer zweiten retrospektiven multizentrischen Untersuchung wurde untersucht, welche Aussagen die M-ANNHEIM-Klassifikation zur Prognose der Patienten mit chronischer Pankreatitis machen kann. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit mehr als 10 Punkten in einem signifikanten Anteil operiert werden mussten.

Bei einem Vergleich zwischen M-ANNHEIM- und Büchler-Klassifikation konnte eine hohe Vergleichbarkeit der Testergebnisse aus den Klassifikationen nachgewiesen werden (kappa = 0,75) [441].

Hauptproblem ist, dass alle Klassifikationssysteme noch in prospektiv randomisierten Studien auf ihre langfristig verlässliche Aussagekraft zu Morbidität und Letalität untersucht werden müssen.

Rosemont-Klassifikation zur EUS-gestützten Diagnose der chronischen Pankreatitis. Adaptiert nach [442].

I. Vereinbar mit chronischer Pankreatitis

A. 1x A Hauptkriterium + ≥ 3 Nebenkriterien

B. 1x A Hauptkriterium + B Hauptkriterium

C. 2x A Hauptkriterium

II. Verdächtig für chronische Pankreatitis

A. 1x A Hauptkriterium + < 3 Nebenkriterien

B. B Hauptkriterium + ≥ 3 Nebenkriterien

C. ≥ 5 Nebenkriterien

III. Chronische Pankreatitis möglich

A. 3 bis 4x Nebenkriterium ohne Hauptkriterium

B. B Hauptkriterium + allein oder < 3 Nebenkriterien

IV. Normal

≤ 2 Nebenkriterien, keine Hauptkriterien

11. Medikamentöse Therapie der chronischen Pankreatitis

Der überwiegende Anteil der Patienten mit chronischer Pankreatitis sind symptomatisch und bedürfen einer langfristigen spezialisierten ambulanten Betreuung [443]. Im folgen Kapitel werden die medikamentöse Schmerztherapie, Pankreasenzymsubstitution und Empfehlungen zur Ernährung bei chronischer Pankreatitis besprochen.

11.1. Akuter Schub

11.1.1. EMPFEHLUNG

Für die medikamentöse Therapie akuter Schübe einer chronischen Pankreatitis gelten die gleichen Prinzipien wie für die Therapie der akuten Pankreatitis. Deshalb wird für detaillierte Empfehlungen auf die entsprechenden Ausführungen im Abschnitt der Leitlinie zur „Akuten Pankreatitis“ verwiesen.

starker Konsens

11.2. Schmerztherapie

11.2.1. EMPFEHLUNG

Die Schmerztherapie bei chronischer Pankreatitis kann nach dem WHO-Stufenschema erfolgen.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 13** EUS-Kriterien der Rosemont-Klassifikation.

Kriterium	Definition	Haupt-kriterium	Neben-kriterium	Histologisches Korrelat
Hyperechogene foci mit Schallauslöschung	Echoreiche Strukturen ≥ 2 mm (Länge × Breite) mit Schallauslöschung	A	–	Parenchymverkalkungen
Hauptgangverkalkung	Echoreiche Strukturen im Pankreasgang mit dorsaler Schallauslöschung	A		Pankreatikolithiasis
Lobularität	Klar umschriebene ≥ 5 mm messende Strukturen mit echoreichem Randsaum und echoarmer Binnenstruktur Kontinuierlich über ≥ 3 Lobuli			Unbekannt
A mit Honigwaben	Nicht kontinuierlich	B		
B ohne Honigwaben			Ja	
Hyperechogene foci ohne Schallauslöschung	Echoreiche Strukturen ≥ 2 mm (Länge × Breite) ohne Schallauslöschung		Ja	Unbekannt
Zysten	Echofreie runde oder elliptoide Strukturen mit oder ohne Septierung		Ja	Pseudozysten
Septierung	Echoreiche Linien von ≥ 3 mm Länge und in min. 2 unterschiedlichen Richtungen zur Untersuchungsebene		Ja	Unbekannt
Unregelmäßiger Pankreashauptgang	Ungleichmäßige oder irreguläre Begrenzung des Ganges mit oder ohne Ektasie		Ja	Unbekannt
Erweiterte Seitengänge	≥ 3 längliche, echofreie Strukturen mit ≥ 1 mm Durchmesser die vom Pankreashauptgang ausgehend		Ja	Seitengangserweiterung
Hauptgangdilatation	≥ 3,5 mm im Corpus oder ≥ 1,5 mm im Schwanz		Ja	Hauptgangserweiterung
Hyperechogener Pankreashauptgang	Echoreiche, gut abgrenzbare Struktur, die mehr als 50 % des Gangdurchmessers im Corpus oder Schwanz einnimmt		Ja	Pankreashauptgang-sklerose

Kommentar:

Die Literatur zeigt 4 randomisiert kontrollierte Studien mit 10 bis 40 Patienten. Leider ist in keiner dieser Studien das WHO-Stufenschema konsequent angewendet worden. Es wurde lediglich die Wirksamkeit unterschiedlicher Morphine überprüft. Somit ist die Frage nach der Wirksamkeit des WHO-Stufenschemas anhand der Literatur nicht zu beantworten. Dennoch ist es klinisch indiziert, Patienten mit Schmerzen bei chronischer Pankreatitis mittels Analgetika zu behandeln, um bis zu einer definitiven Therapie (z. B. endoskopisch oder chirurgisch) Schmerzfreiheit oder -reduktion zu erzielen.

11.2.2. EMPFEHLUNG

Über die Dauer eines medikamentösen Therapieversuches der Schmerzen bei chronischer Pankreatitis kann im Einzelfall entschieden werden.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Eine Re-Evaluation sollte jedoch bei ausbleibendem Therapieerfolg regelmäßig vorgenommen werden, um die Therapie ggf. um ein endoskopisches oder chirurgisches Verfahren zu erweitern.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Wie lange die Schmerztherapie konservativ durchgeführt werden kann und ab wann eine endoskopische oder operative Therapie indiziert ist, kann anhand der bisherigen Literatur nicht beantwortet werden.

Generell wird von den meisten Autoren der Aufstau des Ductus wirsungianus als Indikation für eine endoskopische oder chirurgische Intervention gesehen. Allerdings konnte in einer retrospektiven Kohortenstudie auch bei Patienten ohne Aufstau des Ductus wirsungianus eine gute Schmerzkontrolle nach Pankreatikojejunostomie gezeigt werden [444].

11.2.3. EMPFEHLUNG

Die Entwöhnung von einer Schmerztherapie kann in absteigender Reihenfolge nach dem WHO-Stufenschema erfolgen.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Die konservative Schmerztherapie der chronischen Pankreatitis folgt im Allgemeinen dem Stufenschema der WHO, wobei dieses für Patienten mit chronischer Pankreatitis nicht speziell evaluiert ist.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Es liegen keine Studien vor, wie dieses Schema beispielsweise nach einer endoskopischen Intervention oder einer Operation deeskaliert werden kann. Es erscheint naheliegend, das WHO-Stufenschema in absteigender Reihenfolge zu durchlaufen und dabei jeweils die Schmerzfreiheit des Patienten zu überprüfen. Eine Über- oder Unterlegenheit gegenüber einem anderen Stufenschema oder einfachen Absetzen der Schmerzmedikation ist jedoch nicht untersucht worden.

11.2.4. EMPFEHLUNG

Octreotid soll nicht zur Therapie von Schmerzen im Rahmen einer chronischen Pankreatitis eingesetzt werden.
Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad A, starker Konsens, aus Leitlinie 2012 übernommen, geprüft 2021

Kommentar:

Da die Schmerzen bei der chronischen Pankreatitis durch eine parenchymatöse und duktale Druckerhöhung mit hervorgerufen werden, ist der Ansatz, die Sekretionsmenge des Pankreas zu reduzieren und damit den Druck zu senken, pathophysiologisch folgerichtig. Neben zahlreichen Einzelfallberichten und retrospektiven Fallserien liegt eine doppelblinde Crossover-Studie [445] und eine unverblindete Crossover-Studie zum Vergleich von Octreotid mit Octreotid Long acting release (LAR) [446] vor. Die Schmerzen wurden bei beiden Studien im Wesentlichen mit der VAS gemessen. Die doppelblinde Crossover-Studie, die Octreotid mit Kochsalzgabe vergleicht [445], konnte keine Reduktion der Schmerzen oder des Analgetika-Bedarfs bei gleichzeitig effektiver Hemmung der Pankreassekretion nachweisen. Die ungeblindete Crossover-Studie zeigte keinen Unterschied zwischen Octreotid und Octreotid LAR im Rahmen der Schmerzreduktion.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die einzige Studie, die Octreotid mit Kochsalzgabe vergleicht, keine signifikante Reduktion der Schmerzen zeigen konnte und gleichzeitig eine weitere Studie keinen Vorteil von Octreotid LAR gegenüber Octreotid gezeigt hat. Damit bleibt der Stellenwert von Octreotid bei der Behandlung von mit chronischer Pankreatitis assoziierten Schmerzen ohne Beleg durch Studien.

11.2.5. EMPFEHLUNG

Pregabalin kann probatorisch zusätzlich zur sonstigen Medikation zur Schmerztherapie eingesetzt werden.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

In den letzten Jahren wurden randomisierte kontrollierte Studien veröffentlicht, die einen positiven Effekt von Pregabalin auf Schmerzen bei chronischer Pankreatitis belegen [389, 447, 448]. Allerdings sind diese Studien klein und stammen vorwiegend aus einem Zentrum. Zudem berichtet ein Cochrane Review zu dieser Thematik eine kurzfristige Reduktion von Schmerzen und Opioid-Gebrauch [449], es bezieht sich aber nur auf die Daten einer Studie [389]. Deshalb erfolgt trotz formal hochrangiger Evidenz nur eine offene Empfehlung.

11.2.6. EMPFEHLUNG

Pankreasenzyme sollten im Allgemeinen nicht zur Therapie von Schmerzen bei chronischer Pankreatitis eingesetzt werden.
Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad B, Konsens

11.2.7. EMPFEHLUNG

Ein probatorischer Einsatz von Pankreasenzymen kann sinnvoll sein bei Hinweisen auf Malabsorption als Ursache der abdominellen Schmerzen.
Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Gemeinsamer Kommentar 11.2.6. und 11.2.7.:

Die primäre Rationale für eine Pankreasenzymtherapie zur Schmerzreduktion liegt in der Annahme eines negativen Feedbackmechanismus für die Freisetzung von Cholezystokinin. Eine dadurch bedingte verminderte Stimulation des exokrinen Pankreas soll zur Schmerzreduktion führen. Allerdings zeigen Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien, die Pankreasenzyme mit dem Ziel der Schmerztherapie unabhängig vom Vorliegen einer exokrinen Insuffizienz eingesetzt haben, übereinstimmend negative Ergebnisse [450]. Daten einer weiteren Meta-Analyse belegen demgegenüber, dass Pankreatintherapie die abdominellen Schmerzen bei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz signifikant bessert [451]. Dieser Effekt kann bei Patienten mit abdominellen Schmerzen und Hinweisen auf Malabsorption ausgenutzt werden.

11.2.8. EMPFEHLUNG

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann keine Empfehlung zum Einsatz von Antioxidantien zur Schmerztherapie bei chronischer Pankreatitis gegeben werden.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Oxidativer Stress ist ein möglicher Faktor in der Entstehung der chronischen Pankreatitis. In Serum und Pankreassaft von Patienten mit chronischer Pankreatitis konnten erhöhte Konzentrationen freier Sauerstoffradikale nachgewiesen werden. Basierend auf diesen Erkenntnissen könnte eine Therapie mit Antioxidantien zu einer Verminderung des zellulären Schadens bei der Pankreatitis beitragen und somit Schmerz verhindern. Die Ergebnisse klinischer Studien sind aber heterogen. Aktuelle Meta-Analysen berichten überwiegend geringe positive Effekte, sind teils aber auch negativ [452–456]. Eine nach Abschluss der Leitlinienerstellung veröffentlichte Meta-Analyse konnte keinen positiven Effekt für die Therapie mit Antioxidantien feststellen [457].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Hinzu kommt, dass in den Studien Präparate benutzt wurden, die Beta-Carotin enthalten, dessen Gabe in Kombination mit Retinol oder Alpha-Tocopherol bei Rauchern mit der Entstehung von Bronchialkarzinomen assoziiert ist und gleichzeitig die Mehrzahl aller Patienten mit chronischer Pankreatitis raucht [458, 459]. Deshalb bleib derzeit offen, ob der Einsatz von Antioxidantien zur Schmerztherapie bei chronischer Pankreatitis sinnvoll ist.

11.2.9. EMPFEHLUNG

Montelukast sollte nicht zur Therapie von Schmerzen bei chronischer Pankreatitis eingesetzt werden.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Kommentar:

Eine dreimonatige Therapie mit dem Leukotrienrezeptorantagonisten Montelukast zeigte ebenfalls keine signifikante Reduktion der Schmerzsymptomatik [460].

11.3. Enzymsubstitution bei chronischer Pankreatitis

11.3.1. EMPFEHLUNG

Pankreatin soll supplementiert werden bei Patienten, bei denen eine deutliche Steatorrhoe besteht bzw. anzunehmen ist (Nachweisverfahren: Stuhlfette > 15 g/d (sofern verfügbar) oder pathologische Stuhlfettausscheidung oder pathologischer Pankreasfunktionstest in Kombination mit klinischen Zeichen der Malabsorption).
Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

11.3.2. EMPFEHLUNG

Auch bei geringerer pathologischer Stuhlfettausscheidung (7–15 g/d) soll Pankreatin supplementiert werden, wenn Zeichen der Malassimilation bestehen (z. B. Gewichtsverlust) oder der Patient abdominelle Symptome hat, die auf die Maldigestion und Malabsorption zurückgeführt werden können.
Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Gemeinsamer Kommentar 11.3.1. und 11.3.2:

Die positive Wirksamkeit einer Pankreatintherapie bei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis ist belegt. Sie verbessert Fettabsorption und Ernährungsparameter und vermindert abdominelle Schmerzen bei gleichzeitig guter Verträglichkeit [451]. Die Indikation zur Substitutionstherapie besteht bei einer Steatorrhoe mit Stuhlfettausscheidung von mehr als 15 g/d. Da die quantitative Messung der Stuhlfette vielfach nicht mehr durchgeführt wird, ist die Indikation zur Substitution auch bei pathologischem Pankreasfunktionstest in Kombination mit klinischen Zeichen der Malabsorption gegeben. Hierzu zählen Gewichtsverlust und abdominelle Beschwerden mit Dyspepsie, starkem Meteorismus oder Diarrhoe. Umgekehrt ist Pankreatin auch dann zu supplementieren, wenn die Stuhlfettausscheidung pathologisch ist (> 7 g/die) ohne den Grenzwert von 15 g/die zu erreichen, aber gleichzeitig die o. g. klinischen Zeichen der Malabsorption bestehen.

11.3.3. EMPFEHLUNG

Bei der Substitutionstherapie sollen eine Verringerung der Malabsorption mit ausreichender oraler Nährstoffversorgung (sämtliche Hauptnährstoffgruppen und Vitamine) sowie ggf. eine effektive Behandlung der abdominellen Symptome angestrebt werden. Eine vollständige Normalisierung der Nährstoffdigestion und -absorption lässt sich meist nicht erreichen.
Evidenzlevel 2b, Empfehlungsgrad A, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Kommentar:

Die unbehandelte schwere exokrine Pankreasinsuffizienz führt zu einem schweren Malabsorptionssyndrom, welches längerfristig nicht mit dem Leben vereinbar ist. Dieses äußert sich klinisch vorrangig mit Steatorrhoe, Mangel an fettlöslichen Vitaminen samt Folgeerscheinungen und Gewichtsverlust bis zur Kachexie [461–463]. Aufgrund der Malabsorption kann es außerdem zu abdominellen Beschwerden kommen mit Diarrhoe/Steatorrhoe, abdomineller Distension/Meteorismus und Schmerzen [462, 464, 465].

11.3.4. EMPFEHLUNG

Der Erfolg einer Pankreatin-Substitutionstherapie sollte in erster Linie anhand klinischer Parameter überprüft werden (Gewichtszunahme, längerfristig Normalisierung des Vitaminstatus, Sistieren abdomineller Symptome)
Evidenzlevel 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

11.3.5. EMPFEHLUNG

Wenn klinisch Zweifel bestehen, ob die Persistenz von Symptomen durch eine mangelnde Wirksamkeit der Enzymsubstitution zu erklären ist, sollte die Stuhlfettausscheidung oder Pankreasfunktionstests herangezogen werden, welche die Nährstoffdigestion unter Therapie messen (z. B. Atemtests mit 13C-markierten Lipiden.
Evidenzlevel 2b, Empfehlungsgrad 0, Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Gemeinsamer Kommentar 11.3.4. und 11.3.5.:

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Atemtests mit ^{13}C-markierten Lipiden ein gutes Maß für die Fettverdauung und Stuhlfettausscheidung liefern und sich deshalb zur Überprüfung der Wirksamkeit einer Pankreatintherapie eignen [466–477]. Mit der Messung der Elastase-Konzentration im Stuhl lässt sich der Erfolg der Substitutionstherapie nicht beurteilen, weil nur das menschliche, körpereigene und nicht das therapeutisch zugeführte Enzym gemessen wird [478]. Auch die Chymotrypsinausscheidung im Stuhl gibt keine Auskunft über die Wirkung der Enzymsubstitution auf die Nährstoffdigestion und -absorption; diese kann allerdings zur Überprüfung der Compliance genutzt werden (niedrige Werte bei mangelnder Einnahme).

11.3.6. EMPFEHLUNG

Das Pankreatin soll während der Mahlzeit eingenommen werden.

Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad A, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Kommentar:

Die Wirksamkeit von Pankreasenzympräparaten setzt eine Durchmischung von Pankreatin und Chymus voraus. Wenn mehr als eine Kapsel/Tablette pro Mahlzeit eingenommen werden muss, kann es sinnvoll sein, einen Teil der Dosis unmittelbar mit Beginn und den Rest verteilt während der Mahlzeit einzunehmen [479–481].

11.3.7. EMPFEHLUNG

Wegen der Säureinstabilität von Pankreasenzymen sollen bei Patienten mit erhaltener Magensäuresekretion Präparate mit Säureschutz verwendet werden

Evidenzlevel 2b, starker Konsens, Empfehlungsgrad A, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Kommentar:

Wegen der Säureinstabilität von Pankreasenzymen sollen bei Patienten mit erhaltener Magensäuresekretion Präparate mit Säureschutz verwendet werden [482].

11.3.8. EMPFEHLUNG

Wegen der für die optimale Wirksamkeit erforderlichen Durchmischung von Chymus und Pankreatin sollten Präparate gewählt werden, die aus säuregeschützten Partikeln mit einem Durchmesser von ≤ 2 mm bestehen.

Evidenzlevel 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Kommentar:

Dieser Grenzwert ist grundsätzlich nur für Patienten mit erhaltenem Pylorus relevant. Allerdings kann eine geringe Partikelgröße auch nach distaler Magenresektion die Entleerung und/oder Freisetzung der Enzyme erleichtern und/oder beschleunigen [483].

11.3.9. EMPFEHLUNG

Die verabreichte Pankreatindosis soll ausreichend enzymatische Aktivität für die Verdauung einer Mahlzeit beinhalten.

Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad A, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

11.3.10. EMPFEHLUNG

Pankreatinpräparate werden anhand der Lipaseaktivität dosiert. Pro Hauptmahlzeiten sollten 40 000 bis 50 000 Einheiten Ph. Eur. als Einstiegsdosis verabreicht werden, für die Verdauung kleinerer Zwischenmahlzeiten etwa die Hälfte.

Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

11.3.11. EMPFEHLUNG

Bei unzureichender Wirksamkeit sollte die Enzymdosis verdoppelt, ggf. verdreifacht werden.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

11.3.12. EMPFEHLUNG

Bei weiter unzureichender Wirksamkeit sollte Pankreatinpulver oder -granulat mit einem Säureinhibitor kombiniert werden.

Evidenzlevel 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

11.3.13. EMPFEHLUNG

Führt dies nicht zum gewünschten Behandlungserfolg, sollte nach einer anderen Ursache der anhaltenden Symptomatik gesucht werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Gemeinsamer Kommentar 11.3.9 bis 11.3.13:

Die klinische Wirksamkeit von Pankreatinpräparaten wird bestimmt durch die verabreichte Dosis, den Zeitpunkt der Einnahme, Säureschutz und Größe der Pankreatinpartikel, spezielle biochemische Eigenschaften des Präparates, die durch seine Herkunft bedingt werden, sowie Vor- und Begleiterkrankungen des zu behandelnden Patienten. Letzteres bezieht sich zum Beispiel auf postoperative Zustände mit Veränderung der gastrointestinalen Anatomie (z. B. Zustand nach Magenresektion), aber auch auf die begleitende Therapie mit bestimmten Medikamenten (z. B. Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren bei Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika) [479–481, 484–488]. Ältere Studien wurden häufig mit relativ niedrigen Dosen durchgeführt. Jüngere, methodisch hochqualitative randomisierte kontrollierte Studien, die den positiven Effekt der Pankreasenzymtherapie belegen, haben demgegenüber mindestens 40 000 Einheiten Lipase eingesetzt [489, 490]. Deshalb wird dieser Dosisbereich analog zur europäischen Leitlinie zur chronischen Pankreatitis als Einstiegsdosis empfohlen [491]. Genügt dies nicht, wird zunächst die Dosis erhöht. Die Anhebung des intraluminalen pH-Wertes durch Kombination mit einem Säureinhibitor kann die Effektivität erhöhen, indem sie eine schnellere Freisetzung verkapselter Enzyme bewirkt und die Säure-empfindliche Lipase vor Denaturierung schützt. Bei weiterhin therapierefraktären Patienten sollten alternative Ursachen für Malabsorption und abdominelle Beschwerden ausgeschlossen werden. Beispielsweise ist belegt, dass etwa ein Drittel der Patienten mit chronischer Pankreatitis eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms aufweisen und dass deren Therapie die Beschwerden bessert [492].

11.3.14. EMPFEHLUNG

Fast alle in Deutschland verfügbaren Pankreasenzympräparate beinhalten Schweinepankreatin. Als Medikament können diese oft auch von Patienten eingenommen werden, welche ansonsten (aus religiösen oder ethischen Gründen) Produkte von Schweinen ablehnen.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Pankreasenzymprodukte von Rindern stellen eine theoretische Alternative dar, spielen wegen geringer Lipaseaktivität aber in der Praxis keine Rolle. Präparate mit fungalen (Rhizopus oryzae, Aspergillus oryzae) Enzymen haben weniger günstige biochemische Eigenschaften (höhere Säurestabilität, aber rasche Inaktivierung in Gegenwart niedriger Gallensäurekonzentrationen) und sind deshalb klinisch nur begrenzt einsetzbar. Bakterielle Enzyme und gentechnologisch hergestellte humane Lipase spielen bislang noch keine Rolle in der Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz. Auch in Religionen, die das Essen von Schweinefleisch ablehnen, ist die Einnahme porciner Pankreasenzyme häufig erlaubt (z. B. Koran, Sure 5, Vers 1). Der Patient sollte allerdings auf den Ursprung der Präparate hingewiesen werden.

11.3.15. EMPFEHLUNG

Bei Verabreichung von Pankreasenzympräparaten sollte auf abdominelle Symptome (in < 10 % Bauchschmerzen, Stuhlgangveränderungen, Übelkeit/Erbrechen) und allergische Reaktionen (in < 1 % der Patienten) als mögliche unerwünschte Wirkungen geachtet werden.

Evidenzlevel 3b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

11.3.16. EMPFEHLUNG

Sehr hohe Enzymdosen (> 10 000–20 000 Einheiten Lipase pro kg Körpergewicht pro Tag) sollten möglichst gemieden werden.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Gemeinsamer Kommentar 11.3.15. und 11.3.16.:

Im Wesentlichen von einer Arbeitsgruppe ist nach Gabe extrem hoher Dosen Pankreatin bei Kindern mit Mukoviszidose sehr selten (< 0,1 ‰) die Ausbildung einer fibrosierenden Kolonopathie mit Ileusgefahr beschrieben worden [493, 494]. Eine Kausalität ist nicht belegt und gilt als wenig wahrscheinlich [495–498]. Generell sind aber derartig hohe Dosierungen bei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis ohnehin nicht erforderlich (s. o.). Insbesondere sollten bei Refraktärität auf die o. g. Standarddosierungen eine adjuvante Säurehemmung und/oder ggf. Behandlung alternativer bzw. zusätzlicher Mechanismen erfolgen.

11.3.17. EMPFEHLUNG

Bei Patienten mit Diabetes mellitus und neu begonnener oder erhöhter Pankreatintherapie sollten die Blutzuckerspiegel vorübergehend engmaschiger kontrolliert werden, weil die verbesserte Nährstoffdigestion zu Änderungen der Blutglukoseregulation führen kann.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Dabei sind Art und Ausmaß der Änderung nicht vorhersehbar. Einzelne Studien zeigen gehäuft Hyperglykämien durch die verbesserte Kohlenhydrataufnahme [499], andere eine unveränderte Blutglukoseregulation unter Pankreatinsubstitution im Vergleich zu Placebo [500]. Aber auch Hypoglykämien kommen vor als Folge der besseren Nährstoffaufspaltung, die die Freisetzung des Inkretinhormons GLP-1 und dadurch die endogene Insulinsekretion erhöht [501] (bei CP); [502] (bei CF).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

11.4. Ernährung

11.4.1. EMPFEHLUNG

Mangelernährung bei chronischer Pankreatitis kann nicht nur auf einer exokrinen Pankreasinsuffizienz beruhen, sondern auch durch Schmerz-bedingte Reduktion der Nahrungszufuhr bzw. fortgesetzten Alkoholkonsum bedingt oder erschwert sein. Zudem weist ein Teil der Patienten einen erhöhten Grundumsatz auf.

Evidenzlevel 3b, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021 [461, 503]

11.4.2. EMPFEHLUNG

Patienten mit chronischer Pankreatitis und klinisch manifester exokriner Pankreasinsuffizienz (Gewichtsverlust, Mangelernährung) sollten eine Substitutionstherapie mit Pankreasenzymen zusammen mit einer individuell adäquaten ernährungsmedizinischen Intervention durch eine Ernährungsfachkraft erhalten, um eine Verschlechterung des Ernährungszustands gezielt zu verhindern bzw. zu stoppen.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

Gemeinsamer Kommentar 11.4.1. und 11.4.2.:

Eine individuelle Ernährungsberatung verbesserte den Ernährungszustand schwer Mangelernährter mit chronischer Pankreatitis ebenso wirksam wie eine dreimonatige Gabe einer MCT-angereicherten oralen Trinknahrung, hatte aber zusätzlich einen länger dauernden Effekt [504]. In beiden Gruppen konnte eine Steigerung der Kalorienaufnahme (ca. 400–600 kcal/Tag) und eine signifikante Erhöhung des Body Mass Index erreicht werden. Dieses unterstreicht die Bedeutung einer individualisierten Ernährungsberatung in dieser Patientenpopulation.

11.4.3. EMPFEHLUNG

Bei der ernährungsmedizinischen Intervention soll eine ausreichende Versorgung mit Nährstoffen, Vitaminen und Spurenelementen sowie die individuell adäquate Deckung des Energietagesbedarfes zur Vermeidung einer Katabolie angestrebt werden.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad A, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012

11.4.4. EMPFEHLUNG

Patienten mit chronischer Pankreatitis und klinisch manifester exokriner Pankreasinsuffizienz sollten grundsätzlich mit einer normalen isokalorischen Kost und adäquater Pankreasenzymsubstitution therapiert werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Hierbei kann zur Verbesserung des Ansprechens die Nahrungszufuhr auf 4–6 (entsprechend kleinere) Mahlzeiten verteilt werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Gemeinsamer Kommentar 11.4.3. und 11.4.4.:

Primär soll eine normale ausgewogene, ausreichend isokalorische Wunschkost empfohlen werden; eine spezifische Pankreasdiät ist nicht etabliert. Bei guter Verträglichkeit ist daher auf eine ausreichende Fettzufuhr zu achten. Tierexperimentelle Daten weisen aber darauf hin, dass Diäten mit hohem Fett- und Eiweißgehalt bei adäquater Enzymsubstitution die Effektivität der Fettabsorption verbessern können [487, 505].

11.4.5. EMPFEHLUNG

Eine fettarme Ernährung kann nicht (generell) empfohlen werden. Nur wenn es trotz adäquater oraler Enzymsubstitution bei weiterem Fortschreiten der exokrinen Pankreasinsuffizienz klinisch zu subjektiv belastenden Zeichen einer Fettmaldigestion kommt, kann die oral zugeführte Fettmenge je nach Verträglichkeit reduziert werden.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Kommentar:

Fett ist als zentraler Energieträger zur Vermeidung bzw. Behandlung der Katabolie wichtig. Wenn die Fettzufuhr wegen Unverträglichkeit trotz adäquater Enzymtherapie reduziert wird, muss darauf geachtet werden, dass dann zur Gewährleistung einer isokalorischen Ernährung kompensatorisch die orale Zufuhr anderer Energieträger (Kohlenhydrate, Proteine) adäquat gesteigert wird.

11.4.6. EMPFEHLUNG

Mittelkettige Triglyceride können ohne Einwirken von Lipase resorbiert werden und deshalb die Fettabsorption bei Patienten mit exokriner Insuffizienz, die keine Enzymsubstitution erhalten, verbessern. Unter Enzymgabe sollten sie nicht empfohlen werden.

Evidenzlevel 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Kommentar:

Unter Enzymgabe scheinen mittelkettige Triglyceride zu keiner weiteren Erhöhung der Fettresorption zu führen. Sie sollten deshalb unter diesen Bedingungen nicht empfohlen werden [506, 507].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

11.4.7. EMPFEHLUNG

Zusätzliche Ernährungsmethoden (oral, enteral oder parenteral) können bei Patienten mit fortgeschrittener exokriner Pankreasinsuffizienz erforderlich werden.

Evidenzlevel 2b, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Kommentar:

Orale flüssige Zusatznahrung wird von etwa 10–15 % aller Patienten benötigt, eine Sondenernährung ist bei ca. 5 %, eine parenterale Ernährung in weniger als 1 % der Fälle erforderlich. Sie dient in aller Regel nicht zur Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz, sondern betrifft Patienten mit Komplikationen der Erkrankung, nämlich Magenausgangsstenose oder komplexen Fistelsystemen. Meist handelt es sich zudem um eine passagere Maßnahme, z. B. vor operativer Sanierung [508, 509].

11.4.8. EMPFEHLUNG

Alkoholkonsum soll bei chronischer Pankreatitis grundsätzlich gemieden werden.

Evidenzlevel 2b, Empfehlungsgrad A, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021, NKLM

Kommentar:

Alkoholkonsum stellt einen wesentlichen pathogenetischen Faktor dar für die Progression einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei chronischer Pankreatitis [510]. [Evidenz 2b]. Da es bisher keine Daten zur Frage gibt, ob auch bei schon bestehender chronischer Pankreatitis der Konsum geringer Alkoholmengen (z. B. Tagesmengen < 20 g/d) unschädlich wäre, ist es sinnvoll, eine komplette Alkoholkarenz zu empfehlen.

11.4.9. EMPFEHLUNG

Ein Defizit an Vitaminen und Spurenelemente soll gezielt ausgeglichen werden.

Evidenzlevel 2b, Empfehlungsgrad A, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021, NKLM

Kommentar:

Patienten mit chronischer Pankreatitis und exokriner Pankreasinsuffizienz nehmen weniger an Vitaminen und Spurenelementen zu sich als für die tägliche Zufuhr empfohlen. So wurden gehäuft Mangelzustände für die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K sowie für Kalzium, Magnesium, Zink, Thiamin und Folsäure nachgewiesen. Eine verminderte Zufuhr wurde auch für Riboflavin, Cholin, Kupfer, Mangan, Schwefel beschrieben. Die Aufnahme von Vitamin C und Selenium lag innerhalb der empfohlenen Tageswerte, war aber geringer als bei gesunden Kontrollpersonen [461].

11.4.10. EMPFEHLUNG

Die Indikation zur Substitution von Vitaminen und Spurenelementen sollte beim Erwachsenen in erster Linie nach klinischen Mangelsymptomen gestellt werden. Die zusätzliche Bestimmung von Serumkonzentrationen sollte nur im Einzelfall erfolgen.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Eine routinemäßige Kontrolle dieser Parameter bei Erwachsenen kann mangels Daten nicht empfohlen werden.

11.4.11. EMPFEHLUNG

Bei Kindern sollte die Indikation zur Substitution großzügig und bereits vor Auftreten klinischer Mangelsymptome gestellt werden.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Bei Kindern können auch subklinische Mangelzustände bestehen und im Verlauf eine Gedeihstörung verursachen.

12. Endoskopische und interventionelle Therapie

Beim einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten mit chronischer Pankreatitis treten im Krankheitsverlauf behandlungsbedürftige Komplikationen auf, die einer Intervention bedürfen. Hierzu zählen dauerhaft analgetikapflichtige Schmerzen, symptomatische Pseudozysten, vaskuläre Komplikationen, Pankreas- und Gallengangsveränderungen und das Auftreten bzw. der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom. Unser Wissen hinsichtlich der Wahl optimaler endoskopischer und chirurgischer Verfahren hat sich in der vergangenen Dekade deutlich weiterentwickelt und es steht eine breite Auswahl an indikationsspezifischen Verfahren zur Verfügung [443]. Dieses Kapitel gibt Empfehlungen zu Indikation und Grenzen der nichtoperativen interventionellen Therapie bei chronischer Pankreatitis.

12.1. Indikationsstellung

12.1.1. EMPFEHLUNG

Eine schmerzhafte chronische Pankreatitis soll nicht länger als 6 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.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Kommentar:

Analgetikapflichtige Schmerzen bei chronischer Pankreatitis können sowohl mittels chirurgischer als auch mittels endoskopischer Verfahren effizient behandelt werden [511, 512]. Im Bezug auf eine langfristige Schmerzreduktion sind chirurgische Verfahren den endoskopischen überlegen, jedoch bei geringerer Morbidität mit einer höheren Letalität assoziiert [336, 513, 514]. Es liegen 25 Arbeiten zur Schmerzbehandlung bei chronischer Pankreatitis durch Endoskopie, ESWL, thorakoskopischer Splanchniketomie, resezierende und drainierende chirurgische Verfahren vor [511, 512]. Ein direkter Vergleich zwischen Operation und Endoskopie erfolgte in 3 Arbeiten auf dem Evidenzlevel 1 [515–518]. In allen 3 Studien wurde übereinstimmend ein Vorteil für das chirurgische Vorgehen im Langzeitverlauf gezeigt. Die ESCAPE-Studie gibt Hinweise, dass eine frühzeitige Operation noch vor einer längeren Opiattherapie bei einem über 5 mm erweiterten Pankreasgang günstiger ist [518].

12.1.2. EMPFEHLUNG

Bei Verdacht auf ein resezierbares Pankreaskarzinom soll eine chirurgische Therapie erfolgen.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Atypische Läsionen können endosonografisch punktiert werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Kann bei Vorliegen einer Pankreasraumforderung der Verdacht auf ein (resektables) Pankreaskarzinom nicht ausgeräumt werden, soll eine chirurgische Resektion erfolgen. Bei bildgebend atypischen Befunden kann eine präoperative Sicherung mittels endosonografischer Punktion zur Klärung der Dignität erfolgen (EFSUMB-Leitlinie 2016, [519]). Die Begründung hierfür ist, dass bei Vorliegen eines Pankreaskarzinoms die mediane Lebenserwartung ohne Operation bei unter einem Jahr liegt, nach erfolgreicher Resektion und adjuvanter Chemotherapie bei bis zu 54,4 Monaten [520–522].

12.1.3. STATEMENT

4.3 Das alleinige Vorliegen einer endokrinen Pankreasinsuffizienz, ebenso wie die Kombination aus endokriner und exokriner Insuffizienz, stellen keine Indikation für die operative oder interventionelle Therapie einer chronischen Pankreatitis dar.

Evidenzlevel 1–4, starker Konsens

Kommentar:

Da eine exokrine Pankreasinsuffizienz medikamentös in der Regel gut behandelt werden kann und keine konsistenten Studien vorliegen, dass durch eine chirurgische Operation die exokrine Pankreasfunktion nachhaltig verbessert wird, können operative Verfahren nicht zur Behandlung der exokrinen Pankreasfunktion empfohlen werden [336, 514]. Die Ergebnisse zur exokrinen Pankreasfunktion nach Beger, Kausch-Whipple oder Frey'scher Operation sind sehr heterogen im Ergebnis. Es kam in Einzelfällen postoperativ sowohl zu einer Verschlechterung als auch zu einer Verbesserung, mittel- und langfristig bei den meisten operativ resezierten Studienkollektiven zu einer Stabilisierung der Lebensqualität und der exokrinen Funktion [523]. Dieser Effekt war in einigen Studien für mehrere Jahrzehnte nachweisbar. Die einzig vorliegende Studie zur endoskopischen Therapie stammt von Seza et al. Hier konnte in einer randomisierten Studie an 41 Patienten gezeigt werden, dass eine Stent-Therapie des Pankreasgangs die Progression einer exokrinen Insuffizienz verlangsamt [524]. Vereinzelt gibt es positive Fallserien, die nach Resektion eines Karzinoms eine Verbesserung der endokrinen Stoffwechselsituation beobachten konnten. In einer Studie von Beger [525] kam es bei 11 % der Patienten zu einer Verbesserung der endokrinen Situation. In der Studie von Diener [526] kam es allerdings bei etwa 5 % der Patienten zu einer Verschlechterung der endokrinen Situation. Randomisierte Studien, die einen positiven Einfluss auf die endokrine Stoffwechselsituation nach Resektion bei chronischer Pankreatitis zeigen, liegen somit nicht vor. Für die endoskopische Therapie liegt eine randomisierte negative Studie vor [524].

12.1.4. EMPFEHLUNG

Bei persistierenden klinischen Symptomen einer Magenausgangs- oder Duodenalstenose auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis soll eine operative oder bei Inoperabilität eine interventionelle Therapie erfolgen.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Eine Magenausgangsstenose oder Duodenalstenose auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis sollte chirurgisch behoben werden (starke Empfehlung, aber nur Expertenmeinung als klinischer Konsenspunkt). Vergleichende Studien, ob hierbei ein resezierendes chirurgisches Verfahren, eine chirurgische Bypassoperation oder die endoskopische Einlage von selbstexpandierenden Metallgitterstents größere Vorteile bietet, liegen nicht vor (siehe Chirurgische Therapie).

12.1.5. EMPFEHLUNG

Bei chronischer Pankreatitis mit benigner Gallengangsstenose und Gallengangsdilatation ohne Schmerzen sollte eine endoskopische oder operative Therapie erfolgen.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

Kommentar:

Bei persistierender Cholestase besteht die Gefahr einer sekundär sklerosierenden Cholangitis mit Entwicklung einer Leberzirrhose. Eine Ableitung der Galle in dieser Situation ist deshalb klinisch indiziert. Für die Therapie einer Gallengangsstenose mit voll-ummantelten Metallstents sowie multiplen Kunststoffprothe-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

sen (bis zu 6 Stents a 10 Fr) konnte in prospektiven Studien ein Langzeiterfolg (> 2 Jahre) der Therapie in 50 bis 90 % der Fälle gezeigt werden [527–531].

Vergleichende Studien der operativen Therapie mit fcSEMS liegen nicht vor. Die vorhandenen Daten zur Effizienz im mittleren Langzeitverlauf bis zu 5 Jahre schlagen Gleichwertigkeit vor. Die Re-Operationsrate bei Cholestase nach DEPKR liegt nach 14 Jahren bei 7,6 %. Eine Stenttherapie von Gallengangsstenosen aufgrund einer chronischen Pankreatitis über ein Jahr bzw. nach 3 endoskopischen Therapieversuchen hat keinen nachhaltigen Langzeiteffekt [532, 533]. Die Therapie mit multiplen Kunststoffprothesen (bis zu 6 Stents a 10 Fr) ist der Therapie mit nur einer Kunststoffprothese hochsignifikant überlegen [534–536]. Eine prospektive Untersuchung zeigt einen deutlich schlechteren Langzeiteffekt der Stentversorgung von distalen Gallengangsstenosen mit Kunststoffprothesen, wenn Kalzifikationen bei chronischer Pankreatitis vorliegen, daher wird eine operative Therapie empfohlen [537].

12.2. Therapie von Pseudozysten

12.2.1. EMPFEHLUNG

Verursacht eine Pankreaspseudozyste Komplikationen, sollte eine interventionelle oder operative Behandlung erfolgen.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Als Komplikationen einer Pseudozyste werden angesehen: Schmerzen, Magen- oder Duodenalstenose, Gallengangsstenose, Pankreasgangstenosen, Infektionen, Blutung, pankreatico-pleurale Fistel oder rezidivierende Schübe der chronischen Pankreatitis. Die Datenlage zur interventionellen Therapie von Pankreaspseudozysten als Schmerztherapie ist sehr spärlich, da derzeit keine einzige randomisierte kontrollierte Studie vorliegt. Die Mehrzahl der Daten beruht auf retrospektiven Fallserien [538–545]. Basierend auf dieser schlechten Datenlage gibt es 3 systematische Reviews der verfügbaren Evidenz. In den zusammengefassten Studien konnte jeweils bei einem großen Teil der Patienten Schmerzfreiheit erreicht werden, sowohl mit chirurgischen, endoskopischen oder mit perkutanen Drainageverfahren. Da in diesen retrospektiven Serien eine hohe Rate an Schmerzfreiheit erreicht werden konnte (etwa 80 %), kamen alle 3 systematischen Reviews zu dem Ergebnis, dass zwar auch eine konservative Therapie der chronischen Pankreatitis in einem gewissen Prozentsatz der Patienten zur Schmerzfreiheit führt, jedoch die perkutane, endoskopische oder chirurgische Drainage die effektivere Schmerztherapie darstellt. Im Vergleich der 3 Verfahren lässt sich aus den publizierten Daten kein signifikanter Unterschied ableiten. Zusammenfassend ist nach derzeit geringer Datenlage dennoch davon auszugehen, dass eine Pseudozystendrainage die Schmerzen der Patienten bessert [538, 539, 546].

Noch spärlicher ist die Datenlage zur geeigneten therapeutischen Intervention bei anderen Komplikationen durch Pankreaspseudozysten. Führen Pankreaspseudozysten zu einer Stenose von Gallengang oder Pankreasgang, so sollte die Pseudozyste behandelt werden. Ist die Cholestase durch eine Pseudozystendrainage allein nicht behoben, kann auch eine Stenteinlage in den Gallengang oder ein resezierendes Verfahren indiziert sein. Dies ist in den jeweiligen Abschnitten zur Therapie von Stenosen des DHC und Pankreasgangstenosen bei chronischer Pankreatitis dargelegt.

Als weitere Komplikationen, die eine endoskopische oder operative Therapie der Pseudozyste veranlassen, sind folgende zu werten: die Kompression großer abdomineller Gefäße; die klinische relevante Magenausgangsstenose oder Duodenalstenose; die Infektion der Pankreaspseudozyste; die pankreatico-pleurale Fistel, Völlefühl, Übelkeit und Erbrechen durch die Pankreaspseudozyste.

Die endoskopisch interventionelle Therapie der eingebluteten Pseudozyste ist mit einem hohen Blutungsrisiko verbunden [547]. Sie sollten daher chirurgisch oder angiografisch therapiert werden.

12.2.2. EMPFEHLUNG

Bei symptomatischen Pankreaspseudozysten sollte als initiale Therapie eine endoskopische Drainage der Pseudozysten erfolgen
Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, Konsens
und eine operative Therapie kann bei Rezidiv der Pseudozyste zum Einsatz kommen.
Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad 0, Konsens

12.2.3. EMPFEHLUNG

Die Wahl zwischen endoskopischer und operativer Pseudozystendrainage sollte mit Blick auf die Zystenlokalisation und die Art zusätzlicher pathomorphologischer Veränderungen getroffen werden.
Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

12.2.4. EMPFEHLUNG

Asymptomatische Pankreaspseudozysten, die eine Größe von mehr als 5 cm Durchmesser haben und sich innerhalb von 6 Wochen nicht zurückbilden, können behandelt werden.
Evidenzlevel 2a, Empfehlungsgrad 0, Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Gemeinsamer Kommentar 12.2.2. und 12.2.4.:

Endoskopische Verfahren zur Drainage von Pankreaspseudozysten sind komplikationsärmer als operative Verfahren. Nicht alle Pseudozysten lassen sich dauerhaft erfolgreich durch eine alleinige endoskopische Pseudozystendrainage drainieren und erfordern dann ein operatives Vorgehen. Studien, die beide Verfahren vergleichen, liegen nicht vor. Angestrebt wird ein interdisziplinäres Therapiekonzept.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Pankreaspseudozysten, die in bildgebenden Verfahren von einer reifen bindegewebigen Wand von mehr als 3 mm umgeben sind, eignen sich besonders für eine endoskopische oder operative Drainage. Retrospektive Studien konnten in multivariaten Analysen zeigen, dass eine Pseudozystengröße < 4 cm und fehlende Symptome prognostisch günstige Faktoren für eine spontane Rückbildung sind [548]. Bradley et al. konnten zeigen, dass unbehandelte Zysten größer als 5 cm in 41 % der Fälle zu Komplikationen (Ruptur, Infektion, Ikterus, oder Einblutung führen [549]. Lankisch et al. konnten zeigen, dass sich nur 31 % der Pseudozysten nach akuter Pankreatitis spontan zurückbilden [550]. Eine spontane Rückbildung findet sich seltener bei Patienten mit chronischer Pankreatitis. Eine bildgebende Zunahme der Größe einer Pseudozyste wird als Therapieindikation akzeptiert. Die Empfehlung oben wurde in den Empfehlungen der „Asian EUS Group RAND/UCLA expert panel" bestätigt [551]. Prospektive randomisierte Studien sind hier dringend erforderlich.

12.2.5. EMPFEHLUNG

Vor der Drainage einer Pseudozyste kann ein MRT mit MRCP durchgeführt werden, um die Gangmorphologie des Pankreasgangs (Anschluss an die Zyste, Ruptur) beurteilen zu können.

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Kommentar:

Die Einschätzung des Ausmaßes des soliden Anteils in einer Pankreaspseudozyste gelingt am besten mittels MRT [552, 553]. Bei Patienten mit einer akuten pankreatischen Flüssigkeitsansammlung nach akuter Pankreatitis oder akutem Schub einer chronischen Pankreatitis hängt von der Einschätzung des soliden Anteils die Wahl des Verfahrens ab (fcSEMS, Pigtail, endoskopisch, transkutan, minimalinvasiv chirurgisch). Das Vorgehen bei einer Gangruptur bzw. einem „disconnected duct syndrome" ändert sich ebenfalls. Bei partieller Gangruptur wird eine transpapilläre Überbrückung angestrebt [554, 555]. Bei kompletter Ruptur die dauerhafte Drainage und je nach Verlauf und Lokalisation eine Resektion des nachgeschalteten Anteils [556, 557]. Eine MRCP diagnostiziert mit einer 90 %igen Genauigkeit eine Pankreasgangruptur [552, 558]. Durch eine vorgeschaltete Bildgebung können Pseudoaneurysmata ausgeschlossen werden.

12.2.6. EMPFEHLUNG

Die endoskopische Drainage von Pseudozysten kann transgastral oder transduodenal durchgeführt werden.

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Eine perkutane Drainage ist ebenfalls möglich, jedoch mit dem Risiko einer externen Fistelbildung verbunden und sollte daher primär nicht angestrebt werden.

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Kommentar:

Für die endoskopisch transmurale Drainage von Pseudozysten sollte der Untersucher den Zugangsweg wählen, der ihm bei der Beurteilung durch den endoskopischen Ultraschall am sichersten erscheint. Dies hängt von der Größe, der Gefäßnachbarschaft und Lokalisation der Pseudozyste ab. Vergleichende Untersuchungen, die eine Überlegenheit des endoskopischen Zugangswegs entweder durch die Magen- oder Duodenalwand zeigen würden, liegen nicht vor. Transkutane Drainagen beinhalten erfahrungsgemäß das Risiko persistierender kutaner Fistelbildung. Darüber hinaus kann die liegende transkutane Drainage die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigen. Ist die Drainage von Pseudozysten indiziert, ist daher die endoskopische transmurale Drainage zu bevorzugen [559].

12.2.7. EMPFEHLUNG

Eine transpapilläre Drainage von Pseudozysten kann bei Zysten < 5 cm, die eine Kommunikation mit dem Ductus wirsungianus aufweisen und im Pankreaskopf/corpus liegen, durchgeführt werden.

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Kommentar:

Ob vor einer transgastralen oder transduodenalen Zystendrainage eine ERCP mit dem Versuch einer Ableitung der Pseudozyste über die Papille durchgeführt werden soll, wird noch kontrovers diskutiert. Einerseits ist die Ableitung der Pseudozyste über einen Stent im Pankreasgang die ‚physiologischste' Drainage. Je nach Studie haben 22 % bis 57 % der Pankreaspseudozysten eine Verbindung mit dem Pankreasgangsystem [542]. Eine ERP kann nach heutigem Stand zum Nachweis einer Gangverbindung oder zum Ausschluss einer Pankreasgangruptur (8 % nach akuter nekrotisierender Pankreatitis) einer endoskopischen transmuralen Drainage vorausgehen. Eine transmurale Drainage bei nicht erkannter Pankreasgangruptur oder bei Anschluss der Pankreaspseudozyste an einen stenosierten Pankreasgang ist mit Bezug auf einen langfristigen Therapieerfolg weniger erfolgversprechend. Auch weiterhin gilt, dass eine peri-interventionelle Antibiotikatherapie vor der ERCP, wenn der Verdacht auf Pankreaspseudozysten besteht oder diese die Indikation zur ERCP oder ERP darstellen, unabdingbar ist [560]. Im Vergleich zu einer transmuralen Drainage kann mit einer transpapillären Drainage ein ähnlicher Therapieerfolg verbunden mit einer geringeren Morbidität erreicht werden. Einschränkend gilt jedoch, dass transpapilläre Drainagen bisher vor allem für Zysten < 5 cm, die prädominant im Pankreaskopf und Corpus liegen, durchgeführt wurden [561–566]. Ein kombiniertes Vorgehen, transpapillär und transmural, scheint keinen klinischen Vorteil zu haben. Aussagen, ob bei partieller oder kompletter Pankreasgangruptur ein kombiniertes Verfahren sinnvoll ist, können bei fehlenden Daten nicht getroffen werden. Eine Überbrückung des Pankreasgangs bei kompletter Ruptur gelingt endoskopisch in 33–67 % der Fälle [567, 568].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

12.2.8. EMPFEHLUNG

Transmurale endoskopische Punktionen sollten mit endosonografischer Kontrolle erfolgen.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Die Endosonografie stellt ein Verfahren dar, mit dem die Wandbeschaffenheit, der Inhalt, die Lokalisation und die Beziehung zu benachbarten Blutgefäßen am besten beurteilt werden können. Zur Verringerung der Rate an Fehlpunktionen und Komplikationen sollte daher die endoskopische transmurale Punktion unter endosonografischer Kontrolle erfolgen [569]. Die technische Erfolgsrate ist unter endosonografischer Kontrolle höher als bei konventionellen Vorgehen [RR 12,38; 95 % CI 1,39–11,22], andere Unterschiede sind nicht belegt (Komplikationen, kurz oder Langzeiterfolg) [562, 570]. Bei fehlender Impression durch eine Zyste ist die endosonografisch gestützte Punktion die einzige technische Möglichkeit.

Die Erfolgsrate wird bei den 1126 publizierten Patienten mit transmuraler Drainage einer Pankreaspseudozyste mit 79,2 % angegeben, wobei die neueren Studien Erfolgsraten von deutlich über 85 % berichten, was den chirurgischen Ergebnissen entspricht. Die Letalitätsrate in größeren Serien mit über 30 Patienten liegt bei 0,2 %. Die Rezidivrate wird mit 7,6 % und die Komplikationsrate mit 12,8 % angegeben [539].

Für die transmurale Drainage einer Pankreaspseudozyste sollten bevorzugt Doppel-Pigtail-Drainagen und keine voll ummantelten Nitinolstents (fcSEMS, LAMS) eingesetzt werden [571]. In retrospektiven Analysen konnte die Überlegenheit von mehr als einer Pigtail-Drainage gegenüber geraden Stents unabhängig vom Durchmesser (7–10 Fr) zur Therapie von Pankreaspseudozysten gezeigt werden [564, 572, 573]. In Meta-Analysen retrospektiver nicht kontrollierter Studien konnte gezeigt werden, dass die Drainage von Pankreaspseudozysten mit fcSEMS/LAMS äquivalent effektiv ist bei einer geringeren Morbidität [574, 575]. In einer randomisiert kontrollierten Studie wurde in einer Interims-Analyse eine erhöhte Komplikationsrate für fcSEMS/LAMS gesehen und nach Anpassung des Studienprotokolls kein klinischer Vorteil für eine Drainage mit fcSEMS/LAMS bei höheren Kosten gefunden [571]. LAMS sind Pigtails in der Drainage gleichwertig, wenn sie innerhalb von 4 Wochen entfernt werden. LAMS sind im Gegensatz zu Pigtails weniger kosteneffizient [576, 577].

12.2.9. EMPFEHLUNG

Doppel-Pigtail-Drainagen sollten frühestens 6 Wochen nach Resolution der Pseudozyste entfernt werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Der Ausschluss einer Ruptur des Ductus wirsungianus kann erfolgen.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Transmurale Pigtail-Drainagen werden üblicherweise 6 Wochen nach Einlage entfernt. Eine frühere Entfernung ist mit einer erhöhten Rezidivrate vergesellschaftet [564]. In retrospektiven Analysen konnte die Überlegenheit der Einlage von mehr als einer Pigtail-Drainage gezeigt werden [557]. Die Drainage des Sekretes erfolgt üblicherweise nicht durch den Stent, sondern neben den Stents. Rezidive einer Pankreaspseudozyste sind häufig mit einer Pankreasgangruptur assoziiert [578].

12.2.10. EMPFEHLUNG

Die diagnostische Punktion einer zystischen Pankreasläsion bei chronischer Pankreatitis sollte bei Verdacht auf eine prämaligne zystische Neoplasie erfolgen

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad B, Konsens

und kann zur Diagnose von infiziertem Zysteninhalt erfolgen.

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Kommentar:

Eine diagnostische Punktion von Pseudozysten ist nur in Ausnahmefällen zur Differenzialdiagnose indiziert. In seltenen Fällen erlaubt die diagnostische Zystenpunktion den Nachweis einer Infektion des Zysteninhaltes und indiziert so die Drainage. Bei Nachweis von Malignität sollte eine operative Therapie erfolgen. Die diagnostische Punktion einer zystischen Läsion mittels EUS hilft bei der Unterscheidung zwischen zystischen Prämalignomen, Malignomen und Pseudozysten. Kurz zusammengefasst: Ergibt die EUS-gestützte Punktion einer Zyste ein CEA > 400 ng/ml, eine variable erhöhte oder niedrige Amylase (Lipase), eine hohe Viskosität, Muzin oder epitheliale Zellen im Zysteninhalt, so muss vom Vorliegen einer muzinösen Neoplasie ausgegangen werden. Bei negativer Lipase/Amylase handelt es sich dann meist um eine muzinös zystische Neoplasie (MCN), die gehäuft bei Frauen im Alter von 30–50 Jahren auftritt, meist im Pankreasschwanz lokalisiert ist und bildgebend wandständige Knoten aufweist. Typisch ist hierbei das so genannte „Eierschalen-Muster“. Bei nichtinvasivem Wachstum ist die Prognose nach einer Operation gut. Wird jedoch ein invasives Wachstum nachgewiesen, so beträgt das mittlere Überleben 45 Monate. Das Zystenpunktat einer MCN unterscheidet sich wenig von einer intraduktal papillär-muzinösen Neoplasie (IPMN), wobei hier typischerweise aufgrund des Ganganschlusses die Amylase/Lipase in Punktat erhöht ist. Die IPMN ist als präkanzeröse Läsion zu werten. Das maligne Potenzial hängt von der Lokalisation (Hauptgang oder Seitengang) und der Größe der Läsion sowie der soliden Anteile ab. Eine IPMN, die vom Hauptgang ausgeht, sollte immer reseziert werden, da in 52–92 % der Fälle sich in einem Zeitraum von 8 Jahren ein Karzinom aus dieser Läsion entwickelt. Für Läsionen des Seitengangs gilt dies für 6–46 % [579]. Aus Läsionen mit negativen Sendai/Fukuoka-Kriterien entwickeln sich in 0,025 % der Fälle maligne/invasive Karzinome. Für das weitere diagnostische Vorgehen sei hier auf die europäische Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von zystischen Läsionen [580] sowie auf die revidierten Fukuoka-Konsensus-Empfehlungen verwiesen [581].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

12.2.11. EMPFEHLUNG

Bei Verdacht auf einen malignen zystischen Prozess soll ein chirurgisches Vorgehen gewählt werden.
Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

In 2,4 % aller CT-Untersuchungen des Abdomens findet sich eine zystische Läsion des Pankreas als Zufallsbefund. In einer populationsbasierten Kohorte von gesunden Probanden finden sich in 48 % der Fälle zystische Läsionen > 2 mm aber Läsionen > 10 mm nur in 3,8 % und > 20 mm nur in 2,2 %. Die Prävalenz von Pankreaspseudozysten bei der chronischen Pankreatitis liegt bei 20–40 %. Von den zystischen Läsionen, die keine Pankreaspseudozyste darstellen, sondern echte zystische Neoplasien sind, sind 30 % benigne seröse Zystadenome, 45 % der resezierten Läsionen sind muzinös-zystische Tumore und 25 % intraduktale papillär muzinöse Neoplasien. Seltener finden sich solide pseudopapilläre Neoplasien oder zystische Azinuszellkarzinome. Zur Einordnung der Artdiagnose mit zystischen Tumoren bei symptomlosen Patienten ist die Frage des Ganganschlusses (IPMN und Pankreaspseuodyzste) und der Größe der zystischen Läsion (Indikation zur Resektion bei IPMN oder Therapieindikation bei Pseudozyste) wesentlich. Die diagnostische Punktion einer zystischen Läsion mittels EUS hilft bei der Unterscheidung zwischen Prämalignom, Malignom und Pseudozyste. Eine dringliche Indikation zum operativen Vorgehen besteht immer bei Verdacht auf ein Malignom oder eine Vorstufe eines Malignoms, da hier Heilung erzielt werden kann und bei malignen Befunden nach Resektion das 5-Jahresüberleben bei 63 % liegt [539, 582–584]. Bei jedem chirurgischen Eingriff mit Eröffnung einer Pankreaspseudozystenwand wird eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung der Zystenwand empfohlen. Für das weitere therapeutische Vorgehen von prämalignen Läsionen sei hier auf die europäische Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von zystischen Läsionen [580] sowie auf die revidierten Fukuoka-Konsensus-Empfehlungen verwiesen [581].

12.2.12. EMPFEHLUNG

Bei chronischer Pankreatitis mit fortgeschrittenen Pankreasgangveränderungen, insbesondere mit Pankreatikolithiasis, sollte eine Pseudozyste als Teil eines therapeutischen Gesamtkonzeptes behandelt werden.
Evidenzlevel 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Kommentar:

Eine relative Indikation zur Behandlung von asymptomatischen Pankreaszysten ist das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis mit Pankreasganganomalien oder Pankreasgangsteinen. Hier liegt durch den ständigen Entzündungsreiz die Rate an spontanen Rückbildungen auch bei kleinen Zysten nur bei maximal 10–26 % [539, 562]. Je nach Einschätzung der individuellen Nutzen- und Risikoverhältnisse für den Patienten muss ein operatives Vorgehen diskutiert werden oder ein kombiniertes endoskopisches Verfahren (ERP, ESWL und EUS).

12.2.13. EMPFEHLUNG

4.18 Eine Therapie von Pankreasgangstenosen kann bei Pankreaspseudozyste, prästenotischer Gangdilatation oder Fistel erfolgen.
Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Kommentar:

Pankreaspseudozysten werden bei Vorliegen von prästenotischen Gangdilatationen oder Fisteln durch Pankreasgangstenosen unterhalten, wenn diese Stenosen ein Abflusshindernis darstellen. Eine Therapie von Pankreasgangstenosen wird daher in diesen Fällen empfohlen [559].

12.2.14. EMPFEHLUNG

Wenn der Verdacht auf Pankreaspseudozysten besteht oder diese die Indikation zur ERCP darstellen, soll eine peri-interventionelle Antibiotikatherapie erfolgen.
Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad A, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Bei Kommunikation mit dem Pankreasgangsystem besteht sonst die Gefahr einer Retention von infiziertem Kontrastmittel. Ohne Antibiotikaprophylaxe steigt die untersuchungsbedingte Inzidenz von infizierten Pseudozysten und Pankreasabszessen nach ERCP an [560].

12.3. Therapie von Pseudoaneurysmen

12.3.1. EMPFEHLUNG

Vaskuläre Pseudoaneurysmen bei chronischer Pankreatitis sollen behandelt werden.
starker Konsens, Empfehlungsgrad A, klinischer Konsenspunkt

Kommentar:

Es liegen keine vergleichenden Untersuchungen vor, die eine Therapie von vaskulären Pseudoaneurysmen mit einem abwartenden Verhalten vergleichen. Auch Untersuchungen zum besten Zeitpunkt der Therapie bei vaskulären Pseudoaneurysmen zu verschiedenen Zeitpunkten existieren nicht. Die operative oder radiologisch interventionelle Therapie von Pseudoaneurysmen entspricht der klinischen Praxis.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

12.3.2. EMPFEHLUNG

Bei blutenden Pseudoaneurysmen im Pankreas sollte die angiografische Therapie erfolgen.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Es liegt zu dieser Fragestellung ein systematischer Review von Fallserien und Fallberichten vor [585]. In dieser Untersuchung lag die Erfolgsrate der angiografischen Therapie bei 66 %. Die Komplikationsrate ist geringer als bei einer operativen Therapie und mit einem kürzeren Krankenhausaufenthalt verbunden. Eine Operation sollte Patienten in gutem Allgemeinzustand vorbehalten bleiben, bei denen eine Operation auch aufgrund anderer Komplikationen der chronischen Pankreatitis indiziert ist.

12.4. Therapie von Pankreasgangveränderungen und Pankreasgangsteinen bei chronischer Pankreatitis

12.4.1. EMPFEHLUNG

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.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad B, Konsens

Kommentar:

Pankreasgangsteine sind Folge und nicht Ursache einer chronischen Pankreatitis oder einer Pankreasgangstenose. Sie können jedoch durch Obstruktion des Pankreasganges zu einem konsekutiven Sekretstau führen und dadurch Pseudozysten oder Fisteln unterhalten. Sie können auch rezidivierende Krankheitsschübe verursachen oder zur Schmerzsymptomatik von Patienten mit chronischer Pankreatitis beitragen, wenn eine Obstruktion mit Sekretstau vorliegt. Die Therapie von Pankreasgangsteinen scheint unter diesen Bedingungen sinnvoll. Es liegen jedoch keine Untersuchungen vor, die eine Therapie von Pankreasgangsteinen mit einer Sham-Intervention verglichen haben.

Es liegen Fallserien und 2 Metaanalysen vor, die eine Besserung von Schmerzen nach Behandlung von Pankreasgangsteinen zeigen [586, 587];

Die endoskopische Therapie scheint insbesondere zur Therapie von solitären Steinen und proximalen Stenosen geeignet zu sein. Bei distalen Stenosen haben sich operative Drainageverfahren als überlegen gezeigt.

Weder für die endoskopischen Verfahren noch für die chirurgischen Verfahren liegen Vergleichsstudien mit unbehandelten Kohorten oder im direkten Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf vor. In 3 Studien, in denen die medikamentöse und endoskopische Behandlung mit chirurgischen Operationen (Drainage) verglichen wurden, schneidet die chirurgische Therapie in Bezug auf die langfristige Schmerzreduktion signifikant besser ab [515–518].

12.4.2. EMPFEHLUNG

Pankreasgangstenosen, die durch eine Abflussbehinderung des Pankreassekrets Schmerzen verursachen, rezidivierende Krankheitsschübe induzieren, eine Pseudozyste oder Fistel unterhalten oder andere Komplikationen verursachen, sollten behandelt werden.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Initial kann eine endoskopische Dilatation und Stenteinlage zur Therapie erfolgen.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

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.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Besteht nach den unter 12.4.2. genannten Szenarien die Indikation zur Therapie, kann eine endoskopische Therapie mittels Dilatation und Stenteinlage erfolgen. Untersuchungen, die eine Dilatation von Pankreasgangstenosen im Vergleich mit einer Sham-Intervention durchgeführt hätten, liegen nicht vor. In einer prospektiven nicht randomisierten Studie konnte bei nicht operablen Patienten durch die Einlage eines Pankreasstents eine rasche Symptomverbesserung erreicht werden, häufig waren jedoch weitere Interventionen notwendig [588]. Die Behebung der Obstruktion des Pankreasganges zur Schmerztherapie ist kurzfristig oft effektiv. Es wurden Erfolgsraten zwischen 37 bis 94 % berichtet [539]. In der größten bisher untersuchten Kohorte von 1021 Patienten konnte in 84 % der Fälle eine langfristige Reduktion der pankreatogenen Schmerzen erreicht werden [589]. Allerdings musste bei 79 % der Patienten innerhalb eines Jahres und bei 97 % innerhalb von 2 Jahren die Stent-Therapie zur Schmerzkontrolle wiederholt werden [589]. Metabolische Effekte wurden bisher nicht im Langzeitverlauf untersucht. Die einzig randomisierte Studie zur endoskopischen Therapie stammt von Seza et al. Hier konnte an 41 Patienten gezeigt werden, dass eine Stent-Therapie des Pankreasgangs signifikant zu einer Schmerzreduktion über einen medianen Beobachtungszeitraum von 54 Monaten führt und die Progression einer exokrinen Insuffizienz verlangsamt [524]. In der ESCAPE Studie wurde für die Subgruppe von Patienten mit Schmerzen und einem erweiterten Pankreasgang (> 5 mm) gezeigt, dass eine sofortige Operation einem „Step-up approach“ (optimale medikamentöse Therapie gefolgt von einer endoskopischen Therapie) hinsichtlich der Schmerzkontrolle signifikant überlegen ist. In der ESCAPE-Studie nicht als Endpunkte berücksichtigt wurden die Komplikationsrate der OP und die operative Letalität [518], die für die Auswahl des Verfahrens und die Entscheidung des Patienten durchaus von Relevanz sind. Der Empfehlungsgrad bleibt deshalb diskussionswürdig.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

12.4.3. EMPFEHLUNG

Eine endoskopische Stentimplantation in den Pankreasgang sollte erfolgen, wenn symptomatische Pankreasgangsteine oder eine papillennahe Stenose im Pankreasgang zu einer Abflussbehinderung führen.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad B, Konsens

Für die notwendige Dauer einer Stenttherapie nach erreichter Schmerzfreiheit können keine generellen Empfehlungen abgegeben werden.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Kommentar:

Benigne Strikturen des Ductus wirsungianus können als Komplikation eines eingeklemmten Steins oder als Konsequenz akuter entzündlicher Parenchymveränderungen mit Kompression oder Striktur des Ductus wirsungianus auftreten [590]. Vor dem Hintergrund der dadurch bedingten Druckerhöhung als Ursache für die Schmerzentstehung und für Schübe der chronischen Pankreatitis wurde die Erfolgsrate einer Stent-Einlage untersucht. Von 536 Patienten wurde in 67,5 % laut einer Meta-Analyse eine Verbesserung der Symptomatik nach Stentversorgung einer dominanten Stenose berichtet (Nachbeobachtungszeit > 24 Monate) [591]. Vorwiegend profitieren Patienten, bei denen durch Steine oder eine Stenose eine Pankreasfistel oder eine Pseudozyste unterhalten wurde bzw. Pankreatitisschübe induziert wurden. Eine Meta-Analyse an 536 Patienten berichtet Schmerzfreiheit in 67,5 % der Patienten (95CI 51,5–80,2 % bei einer Verlaufsbeobachtung von mehr als 24 Monaten [591]. Die Einlage von multiplen Plastikstents erhöht die therapeutische Erfolgsrate (89,5 % vs. 77,1 %) über einen Beobachtungszeitraum von 9,5 Jahren [592, 593]. Durch die Einlage von fcSEMS kann Schmerzfreiheit in 85 % der Fälle erreicht werden [594]. Die endoskopische Drainage mit Steinextraktion und Stent-Therapie ist bei einigen Patienten mit dilatiertem Ductus wirsungianus eine wirksame Maßnahme zur Schmerzkontrolle, die die Notwendigkeit einer Operation herauszögern oder überflüssig machen und Hinweise auf die Effektivität einer Drainage-Operation geben kann. Eine bessere Schmerztherapie wurde jedoch in 2 randomisierten Kontrollstudien mit einer Pankreatikojejunostomie erreicht [515, 517, 518]. Dabei konnte durch die endoskopische Therapie bei 32 % bzw. 65 % eine Schmerzreduktion oder komplette Schmerzfreiheit erreicht werden, während dies durch die Pankreatikojejunostomie bei 75 % bzw. 86 % erreicht wurde. Die unterschiedliche Erfolgsrate bei der endoskopischen Therapie in beiden Studien ist möglicherweise auf die längere Dauer der Stenttherapie bei Dite et al. zurückzuführen [515]. Diese Daten konnten in der ESCAPE-Studie untermauert werden. Hier hat sich auch gezeigt, dass eine frühzeitige Operation, bevor ein Schmerzgedächtnis entsteht, einer konservativen und endoskopischen Therapie überlegen ist [518]. Bezüglich der notwendigen Dauer einer Stenttherapie liegen derzeit keine belastbaren Daten vor. Von einigen Autoren wird die Behandlung über 1 Jahr mit Wechseln des Stents mindestens alle 3 Monate empfohlen, jedoch liegen keine vergleichenden Daten hierzu vor. Stentwechsel on demand – Wechsel bei erneutem Auftreten von Symptomen – ist ein Konzept, das in Zukunft in Studien überprüft werden soll.

12.4.4. EMPFEHLUNG

Bei Kontraindikationen für eine operative Therapie kann zur Schmerztherapie auch die Einlage eines vollständig beschichteten Metallstents in den Ductus wirsungianus erfolgen.

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Kommentar:

Einzelne Fallberichte und kleine Fallserien legen nahe, dass auch beschichtete Metallgitterstents in den Pankreasgang zur Behandlung von Schmerzen bei chronischer Pankreatitis eingelegt werden können [594, 595]. Ihr Vorteil gegenüber Kunststoffstents besteht in ihrer längeren Durchgängigkeit. Langzeitergebnisse über ihren Nutzen liegen nicht vor. Von der Verwendung unbeschichteter Metallgitterstents im Pankreasgang wird wegen der schnellen Proliferation des Gangepithels durch das Metallgitter abgeraten. Die Stenttherapie sollte immer in ein multimodales Therapiekonzept eingebettet sein (medikamentöse Schmerztherapie, Ernährung, Enzymsubstitution, Diabetestherapie).

12.4.5. EMPFEHLUNG

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, pancreaticoskopischer elektrohydraulischer Lithotrypsie oder Laserlithotrypsie behandelt werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Kommentar:

Für die Entfernung obstruierender Konkremente kann die ESWL angewandt werden. In einer Meta-Analyse konnte ein deutlicher Effekt auf die Schmerzreduktion gezeigt werden, jedoch bei starker Heterogenität der Ergebnisse [586]. Alle in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien waren Fallstudien ohne unbehandelte oder scheinbehandelte Kontrollgruppen.

Technisch ebenso erfolgreich ist die pancreaticoskopische EHL oder Laserlithotrypsie mit Holmium-Yag-Lasern. In einer Kohortenstudie konnte ein besseres Ergebnis bezüglich der technischen Steinfreiheit bei Anwendung der ESWL mit nachfolgender endoskopischer Steinbergung im Vergleich zur alleinigen ESWL berichtet werden [596]. Bislang wurde nur eine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich der ESWL von Pankreasgangsteinen mit und ohne anschließender ERP zur Beseitigung von Fragmenten aus dem Pankreashauptgang veröffentlicht. In dieser Studie hatte die nachfolgende endoskopische Steinextraktion keinen Einfluss auf die Schmerzfreiheit nach 2 Jahren [596].

Sowohl die endoskopische Therapie als auch die ESWL allein ermöglichen bei einigen Patienten eine gute Schmerztherapie [597,

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

598]. Aktuell laufende Studien untersuchen die Effektivität der der direkten EHL-gesteuerten Lithotrypsie.

12.5. Endoskopische Therapie von Gallengangsstenosen bei chronischer Pankreatitis

In 10 bis 44,6 % der Fälle entwickelt sich bei Patienten mit chronischer Pankreatitis eine interventionspflichtige Stenose des DHC. Dabei gelten als Indikation für eine endoskopische Intervention eine signifikante Cholestase, cholangitische Schübe, die Prävention einer sekundären biliären Zirrhose und die Differenzierung der Schmerzursache (Stenose des DHC vs. chronische Pankreatitis). Mehrere Studien haben die Wirksamkeit und Kosteneffizienz der endoskopischen Drainage des DHC untersucht. Für die Einlage von fcSEMS konnte ein langfristiger Therapieerfolg in 80 % der Fälle gezeigt werden. Nach Anlage einer endoskopisch platzierten Drainage besteht grundsätzlich das Risiko einer Cholangitis. Die Gabe einer prophylaktischen Dauerantibiose verbunden mit einer Ursodesoxycholsäuregabe hat sich in verschiedenen klinischen Studien nicht als wirksam erwiesen. Zu den häufig auftretenden Komplikationen zählt die Stent-Okklusion durch Zelldedritus, Mikrokolonien von Bakterien oder extrazellulärem, fibrillärem Material.

12.5.1. EMPFEHLUNG

Verursacht eine chronische Pankreatitis eine distale Gallengangsstenose und bestehen klinische Anhalte für eine Cholangitis, dann sollte innerhalb von 24 h die endoskopische Drainage der Stenose erfolgen.

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Studien, die eine endoskopische Therapie der Cholangitis infolge einer mechanischen Cholestase mit einem abwartenden Vorgehen vergleichen, sind nicht publiziert. Die Therapie der mechanischen Cholestase als Bestandteil der Behandlung einer Cholangitis ist wichtig und durch klinische Erfahrung belegt. Siehe auch S3-Leitlinie Gallensteine [599].

12.5.2. EMPFEHLUNG

Verursacht eine chronische Pankreatitis eine distale Gallengangsstenose mit Cholestase oder Ikterus über mehr als 4 Wochen, sollte eine endoskopische Stentbehandlung oder operative Behandlung erfolgen.

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Studien, die eine Therapie der mechanischen Cholestase bei chronischer Pankreatitis mit einem abwartenden Vorgehen vergleichen, sind nicht publiziert. Der Empfehlungsgrad wurde dennoch als „Empfehlungsgrad B“ eingestuft, da die Therapie der mechanischen Cholestase als durch klinische Erfahrung belegt erscheint.

Ein CP-bedingte DHC-Stenose tritt in 3–46 % der Fälle auf [600]. In 20–50 % der Fälle bildet sich eine Cholestase oder ein Ikterus spontan innerhalb eines Monats zurück [600]. Eine sekundäre sklerosierende Cholangitis tritt in 7,3 % der nicht behandelten Patienten auf. Aus diesem Grund ist eine über mehr als 4 Wochen bestehende Cholestase eine akzeptierte Indikation für eine Therapie [601]. Eine Cholestase bei chronischer Pankreatitis kann durch endoskopische oder chirurgische Verfahren behoben werden, wobei die endoskopische Stentbehandlung mit fcSEMS über 6 Monate in 80 % zu einer Resolution der Stenose führt [602, 603]. Ähnliche Erfolge können durch die Einlage von multiplen Plastikstents erreicht werden [604]. Eine prospektive Untersuchung zeigt eine noch schlechtere Langzweitwirkung der Stentversorgung von distalen Gallengangsstenosen bei kalzifizierender Pankreatitis (Langzeiteffekt 9 %) [537]. In diesen Fällen wird daher die operative Therapie eindeutig bevorzugt.

In einer retrospektiven Analyse aller behandelten Patienten mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 45 Monaten konnte gezeigt werden, dass eine Stenttherapie von DHC-Stenosen bei chronischer Pankreatitis über länger als ein Jahr keinen zusätzlichen Effekt hat [532]. Einschränkend muss erwähnt werden, dass diese Langzeitstudie vor dem breiten Einsatz von fcSEMS durchgeführt wurde. Bei Rezidiv einer DHC-Stenose nach einjähriger Stenttherapie sollte daher eine operative Therapie angestrebt werden.

Ein direkter randomisierter Vergleich einer operativen Therapie versus einer endoskopischen Therapie für das Symptom Cholestase bedingt durch eine DHC-Stenose liegt nicht vor.

12.5.3. EMPFEHLUNG

Die endoskopische Therapie bei distaler Gallengangsstenose sollte mittels Einlage mehrerer Stents oder eines fcSEMS erfolgen.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Die Einlage von multiplen Kunststoffstents oder einer fcSEMS in den Gallengang zur Behandlung einer Gallengangstenose bei chronischer Pankreatitis ist sowohl der Einlage von solitären Kunststoffstents als auch der von unbeschichteten Metallgitterstents überlegen [604]. In einer prospektiven, nicht randomisierten monozentrischen Studie war die langfristige Erfolgsrate nach Implantation von 4–5 Stents in den DHC gegenüber einem Einzelstent höher. Eine randomisierte Studie an 60 Patienten mit chronischer Pankreatitis konnte äquivalente Therapieerfolge für multiple Plastikstents versus fcSEMS für 6 Monate über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren zeigen (88 % vs 90,9 %) [605]. Eine Stratifizierung nach Kalzifikationen erfolgte nicht, die behandlungsbedingte Morbidität war vergleichbar [605]. Kurzstreckige Stenosen haben ein besseres Therapieansprechen [535].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

12.5.4. EMPFEHLUNG

Eine endoskopische Therapie bei distaler Gallenwegsstenose bei chronischer Pankreatitis sollte nicht länger als 12 Monate erfolgen. Wenn Plastikstents genutzt werden, sollte spätestens alle 3 Monate ein Stentwechsel erfolgen.
Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Die Einlage von Stents in den Gallengang eignet sich zur Behandlung der durch eine chronische Pankreatitis verursachten Gallengangsstenose und extrahepatischen Choleastase. Bei Einlage von Plastikstents sollte ein Stentwechsel mindestens alle 3 Monate erfolgen, weil sonst ein Verschluss des Stents eine Cholangitis verursachen kann. Bei Einlage multipler Stents ist das Wechselintervall weniger kritisch [606]. Es liegen weder Daten vor, die bei ausbleibendem Therapieerfolg nach 6 Monaten ein generelles Therapieversagen der endoskopischen Therapie prädizieren, noch gibt es Daten, die Vorteile einer Stenttherapie länger als 12 Monate konstatieren.

12.5.5. EMPFEHLUNG

Die Therapie einer chronischen Gallengangsstenose nach erfolglosem endoskopischem Therapieversuch soll operativ erfolgen.
Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012

Klug Entscheiden Empfehlung

Kommentar:

Resezierende chirurgische Verfahren zur Behandlung einer Gallengangsstenose bei chronischer Pankreatitis sind effektiv und von nachhaltigem Erfolg [514, 526]. In den Langzeitergebnissen unterscheiden sich die unterschiedlichen chirurgischen Verfahren nach Beger, Büchler, Kausch-Whipple und Frey nicht in Bezug auf Lebensqualität, exokrine Pankreas-Insuffizienz, endokrine Pankreas-Insuffizienz, Schmerzen und Häufigkeit von Rezidiven. Dies konnte zuletzt die ChroPac-Studie zeigen [526].

12.5.6. EMPFEHLUNG

Bei Indikation zur primären operativen Versorgung einer chronischen Pankreatitis mit cholestatischem Ikterus sollte eine präoperative endoskopische Stenteinlage in den Gallengang nur erfolgen, wenn 1. keine zeitnahe Operation erfolgen kann oder 2. eine Cholangitis vorliegt.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Kommentar:

In einer multizentrisch prospektiv randomisierten Studie wurde der Einfluss der präoperativen endoskopischen Stentimplantation in den DHC bei mechanischer Cholestase infolge einer chronischen Pankreatitis oder eines Pankreaskopfkarzinoms vor Pankreasresektion untersucht. In der Studie an Patienten mit einem Pankreastumor wurde gezeigt, dass die präoperative Drainage die Komplikationsrate deutlich erhöhte [607]. Ähnliche Daten liegen aus einer deutschen Arbeit vor [608]. Eine präoperative Cholangitis ist ein unabhängiger Risikofaktor und erhöht die postoperative Letalität nach Pankreasresektion [609, 610]. FcSEMS sind Plastikstens dabei therapeutisch, auch präoperativ, überlegen [611, 612].

12.5.7. EMPFEHLUNG

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.
Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Die Therapie der chronischen Pankreatitis muss immer vor dem Hintergrund einer relativ hohen therapieassoziierten Morbidität und Letalität bei resezierenden operativen Verfahren gewählt und bewertet werden [162].

13. Indikationsstellung und chirurgische Therapie bei chronischer Pankreatitis

In Ergänzung zu Kapitel 12 werden hier Indikationen für die evidenzbasierte operative Therapie der chronischen Pankreatitis und Wahl des optimalen Verfahrens in Abhängigkeit vom individuellen Therapieziel besprochen. Wie bei der nichtoperativen interventionellen Therapie setzt die Wahl des optimalen Verfahrens die Verfügbarkeit mehrerer Spezialisierungen und somit ein interdisziplinäres Behandlungsteam voraus.

13.1.1. EMPFEHLUNG

Bei dauerhaften analgetikapflichtigen Schmerzen soll primär eine operative oder bei Inoperabilität eine interventionelle Therapie erfolgen.
Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Kommentar:

Schmerzen, die zu einer dauerhaften Analgetikatherapie führen, können sowohl mittels endoskopischer als auch mittels chirurgischer Verfahren effizient behandelt werden [613]. Es liegen multiple Arbeiten zur Schmerzbehandlung bei chronischer Pankreatitis durch Endoskopie, ESWL, thorakoskopischer Splanchniketomie, resezierenden und drainierenden chirurgischen Verfahren vor [614]. Darüber hinaus liegen insgesamt 22 vergleichende Studien von Endoskopie und Chirurgie bei der chronischen Pankreatitis vor [613], wovon 3 prospektiv randomisiert und kontrolliert waren [518, 533, 615]. In der aktuellsten Studie, dem ESCAPE Trial der Dutch Pancreatitis Study Group, zeigte sich, dass Patienten nach einer frühzeitigen Operation innerhalb weniger Monate nach Beginn einer Opioid-Therapie(< 2 Monate starke Opiate bzw. < 6 Monate schwache Opiate) postoperativ eine bessere Schmerzkontrolle aufwiesen als Patienten, die nach „Step-Up Approach" (medikamentöse Schmerztherapie, Endoskopie, Chirurgie) behandelt wurden [518]. Während primär chirurgisch behandelte Patienten in 58 % schmerzfrei waren, war dieses bei 39 % im Step-Up Approach der Fall. Die Endoskopie versagte in 62 % der Patienten. Auch in der Subgruppe der Patienten, bei denen eine komplette endoskopische Normalisierung des Ganges erreicht werden konnte, mussten 20 % sekundär chirurgisch behandelt werden. In der ESCAPE-Studie nicht als Endpunkte berücksichtigt wurden die Komplikationsrate der OP und die operative Letalität, die beide für die Auswahl des Verfahrens und die Entscheidung des Patienten durchaus von Relevanz sind.

Postoperativ sind Schmerzen in ca. 90 % aller Patienten nach Pankreaskopfresektion aufgrund von Schmerzen einer chronischen Pankreatitis deutlich vermindert. Persistierende Schmerzen werden postoperativ wie die präoperativen Schmerzen mittels Analgetika nach WHO-Schema therapiert. Eine Ursache der persistierenden Schmerzen kann der pankreasunabhängige Schmerz nach Chronifizierung des Schmerzes sein. Ein Schmerzrezidiv nach initialer Schmerzfreiheit kann jedoch auch durch ein Rezidiv des entzündlichen Pankreastumors und erneuter Pankreasgangobstruktion entstehen. In diesen Fällen kann u. U. durch eine Reoperation mit Durchführung einer erneuten Duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektion oder einer Kausch-Whipple'schen Operation eine gute Schmerzkontrolle erreicht werden [616]. Re-Operationen am Pankreas gehören zu den schwierigsten abdominellen Operationen. Ist jedoch eine Persistenz von Schmerzen auch medikamentös, interventionell bzw. endoskopisch nicht erfolgreich zu therapieren, so ist wie bei der primären Situation die erfolgversprechendste Therapie die Resektion. Rezidivoperationen gehen heute nicht mit einer erhöhten Letalität einher, sollten jedoch prinzipiell in erfahrenen Zentren durchgeführt werden [617]. Eine Restpankreatektomie kann als ultima ratio bei persistierenden oder rezidivierenden Schmerzen sowie bei postoperativen septischen Komplikationen indiziert sein [618]. In der größten bisher publizierten Serie wurde bei 64 Patienten eine Salvage Restpankreatektomie mit anschließender Inselzellautotransplantation durchgeführt [618]. In dieser Serie konnte immerhin bei 44 % der Patienten eine Unabhängigkeit von Analgetika erreicht werden. Auch wenn die Inselzellautotransplantation eine Methode ist, welche bei Patienten mit fortgeschrittener Pankreatitis nicht sehr effektiv ist [619] und in Deutschland sehr selten Anwendung findet, so zeigt diese Serie in einer großen Kohorte, dass eine Restpankreatektomie zur Schmerztherapie als ultima ratio sinnvoll sein kann. Auch nach Rest- bzw. totaler Pankreatektomie kann eine gute Lebensqualität erreicht werden [620].

13.1.2. EMPFEHLUNG

Eine intraoperative innere Drainage des intrapankreatischen Gallenganges sollte bei präoperativ bestehender Cholestase (bildgebend und/oder laborchemisch) durchgeführt werden.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Während bei der klassischen und der pyloruserhaltenden Kausch-Whipple-Operation immer eine biliodigestive Anastomose zur Gallengangsdrainage angelegt wird, erfolgt eine Drainage des Gallenganges im Rahmen der Duodenum-erhaltenden Verfahren nicht routinemäßig. Daher wird bei allen Varianten (Beger, Frey, Bern) der Gallengang in der Regel nur bei präoperativ bestehender laborchemischer oder bildgebender Cholestase intraoperativ im Pankreaskopf eröffnet und in die Resektionshöhle drainiert. Diese innere Gallengangsdrainage kann bei allen Modifikationen der Duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektionen durchgeführt werden. Eine T-Drainage zur Ableitung der Galle im postoperativen Verlauf bis zur Heilung der Anastomosen kann angelegt werden. Dieses ist aber ein eher unübliches Vorgehen und sollte speziellen Situationen vorbehalten sein [621].

13.1.3. EMPFEHLUNG

Während bei einer chronischen Pankreatitis alle chirurgische Optionen inklusive der Duodenum-erhaltenden Operationsverfahren angewandt werden können, soll bei Patienten mit einem Tumorverdacht eine primäre onkologische Pankreasresektion, je nach Lokalisation des Tumors im Sinne einer OP nach Kausch-Whipple (klassisch oder pyloruserhaltend), einer Pankreaslinksresektion oder einer totalen Pankreatektomie erfolgen.
Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Aus älteren Studien ist bekannt, dass bei dem Vorliegen eines Pankreaskarzinoms das mediane Überleben ohne Operation bei etwa 8 Monaten liegt [622]. Nach erfolgreicher onkologischer Resektion und moderner adjuvanter Therapie kann heute ein medianes Überleben von über 54 Monaten erreicht werden [623]. Somit soll bei Patienten mit dem V. a. ein resektables Pankreaskarzinom die chirurgische Resektion mit anschließender adjuvanter Therapie erfolgen. Bei Malignomverdacht ist eine Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion kontraindiziert, da durch Inzision des Malignoms im Rahmen der Duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektion eine Tumordissemination stattfinden würde und damit eine potenzielle Heilung verhindert würde. Die Resektion

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

soll in diesen Fällen immer als onkologische Pankreasresektion durchgeführt werden.

13.1.4. EMPFEHLUNG

Eine Operation soll bei Patienten mit chronischer Pankreatitis frühzeitig innerhalb weniger Monate (< 2–6 Monate) nach dem Beginn einer Schmerztherapie mit Opiaten durchgeführt werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, Konsens

Kommentar:

Einige nicht randomisierte und retrospektive Studien zeigten bessere Ergebnisse der Operation bezüglich der Schmerzkontrolle, der Lebensqualität und des endokrinen und exokrinen Funktionserhaltes bei einem frühen OP-Zeitpunkt. Die bisher einzige randomisiert kontrollierte Studie, die eine primäre Operation mit der primären endoskopischen und ggf. sekundär chirurgischen Therapie (Step-up) bei Patienten untersucht, die erst seit kurzer Zeit einen Schmerz entwickelt haben, der mit Opiaten behandelt werden muss, ist der ESCAPE Trial der Dutch Pancreatitis Study Group [518]. Hier zeigte sich, dass Patienten nach einer frühzeitigen Operation innerhalb weniger Monate (< 2 Monate starke Opiate bzw. < 6 Monate schwache Opiate) nach Beginn einer Opioidtherapie postoperativ eine bessere Schmerzkontrolle aufwiesen als Patienten, die nach Step-Up Approach zunächst mittels Endoskopie und dann erst verzögert mittels Operation behandelt wurden. Daher sollen alle Patienten frühzeitig einem Chirurgen vorgestellt werden und in Abhängigkeit von den Komorbiditäten und dem OP-Risiko soll bei Patienten mit Schmerzen bei chronischer Pankreatitis eine frühzeitige primäre operative Intervention innerhalb weniger Monate nach Beginn einer Opioid-Therapie empfohlen werden [624]. In der ESCAPE-Studie nicht als Endpunkte berücksichtigt wurden die Komplikationsrate der OP und die operative Letalität, die für die Auswahl des Verfahrens und die Entscheidung des Patienten durchaus von Relevanz sind.

13.1.5. EMPFEHLUNG

Bei portaler Hypertension und Ausbildung venöser Kollateralkreisläufe bei langstreckigem Pfortader-/Vena mesenterica superior-Verschluss ist eine Pankreaskopfresektion mittels einer Variante der Duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektion zu bevorzugen, da eine OP nach Kausch-Whipple in dieser Situation technisch sehr komplex ist.

Expertenkonsens, starker Konsens

Kommentar:

Bei bestehender portaler Hypertension aufgrund eines längerstreckigen Verschlusses der Pfortader bzw. der Vena mesenterica superior kommt es zu einer ausgeprägten Kollateralisierung des venösen Blutstromes des Darmes innerhalb des Ligamentum hepatoduodenale z. B. über die Begleitvenen des Gallenganges. Eine Operation nach Kausch-Whipple ist in dieser Situation technisch hochkomplex oder unmöglich, da bei dieser die venösen Kollateralen zwangsläufig durchtrennt werden und eine Rekonstruktion der Pfortader davon abhängt, ob distal und proximal der Stenose ein anschlussfähiges Gefäß besteht. Dieses ist häufig nicht der Fall. Auch eine Wiederherstellung des portalvenösen Flusses über die verschlossene Pfortader ist in der Regel nicht möglich, sodass dann kein suffizienter venöser Abstrom aus dem Darm mehr hergestellt werden kann. Aus diesem Grund ist eine Pankreaskopfresektion nach Kausch-Whipple in dieser speziellen Situation oft technisch nicht durchführbar.

Bei Patienten mit Pfortaderthrombose und Kollateralisierung des venösen Abstroms sind daher die Duodenum-erhaltenen OP-Verfahren die Methoden der Wahl. Hierbei sind insbesondere die Verfahren ohne Durchtrennung des Pankreas auf der mesenterico-portalen Achse zu bevorzugen (Bern, Frey). Die Indikation zur Operation in dieser schwierigen Situation bedarf einer ausgedehnten interdisziplinären Kommunikation.

13.1.6. EMPFEHLUNG

Bei Anwendung eines organerhaltenden Operationsverfahrens (z. B. eine Variante der Duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektion, DEPKR) sollte ein Schnellschnitt des Resektates zum Ausschluss eines Malignoms durchgeführt werden.

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

13.1.7. EMPFEHLUNG

Operationspräparate von Patienten mit chronischer Pankreatitis sollten pathologisch intensiv aufgearbeitet werden (intensivierte Gewebeasservation). Ziel dieses Vorgehens ist (1) eine Malignität sicher auszuschließen und (2) Aussagen zur Ätiologie herauszuarbeiten.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Gemeinsamer Kommentar 13.1.6. und 13.1.7.:

Präoperativ sollte eine sorgfältige Anamnese erhoben werden und neu auftretende Symptome wie Gewichtsverlust, B-Symptomatik, erkannt werden. Schnittbildgebung (CT oder MRT) sowie die Verlaufsuntersuchungen sollen vorliegen. Laborchemisch sollte ein CA 19–9 als Ausgangswert für die postoperative Verlaufsbeobachtung abgenommen werden. Aufgrund der besseren lokalen Auflösung kann im Einzelfall auch eine Endosonografie durchgeführt werden. Ein in der Endosonografie suspekter Herdbefund kann endosonografisch punktiert werden. Da die Operationsindikation bei V. a. Malignom bei chronischer Pankreatitis jedoch eine absolute ist und die Operationstechnik vorgegeben ist, sollte die Diagnostik präoperativ nicht ausgedehnt werden. Es besteht die Indikation zur Durchführung einer Kausch-Whipple'schen Operation bzw. einer Pylorus-erhaltenden Pankreaskopfresektion oder einer Pankreaslinksresektion. Besteht präoperativ kein Malignitätsverdacht kann eine Duodenum-erhaltende Operation vorgenommen werden. Hier sollte aber immer routinemäßig eine intra-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

operative Schnellschnittuntersuchung zum Malignitätsausschluss erfolgen.

Die Präparation von Operationspräparaten von Patienten mit chronischer Pankreatitis sollte intensiviert durchgeführt werden. Die Gewebeeinbettung sollte zumindest 1. multiple Entnahme von Gewebeproben aus dem Präparatezentrum und hier morphologisch auffälligen Arealen, 2. die Absetzungen des Operationspräparates und 3. eine repräsentative Lymphknotenentnahme beinhalten. Dies dient dem sicheren Malignitätsausschluss und der Dokumentation von möglichen Begleiterkrankungen. Soweit möglich, sollten Aussagen zur Ätiologie ggf. unter interdisziplinärer Befundbesprechung herausgearbeitet werden. Zu erwähnen ist hier neben der Zusammensetzung des inflammatorischen Infiltrats die Färbung von Plasmazellen gegen IgG4 [625, 626].

13.1.8. EMPFEHLUNG

Bei einer Cholestase mit Gangdilatation bedingt durch eine Kompression des DHC sollte eine primäre Endoskopie und Stenteinlage in den Gallengang erfolgen, wenn keine anderen Operationsindikationen bei den Patienten bestehen (Malignomverdacht, opiattherapierbare Schmerzen etc.). Besteht jedoch nach temporärer endoskopischer Therapie (über maximal 12 Monate) eine Persistenz der Symptome oder der Cholestase, so sollte die chirurgische Resektion durchgeführt werden. Besteht eine kalzifizierende Pankreatitis, ist eine primäre operative Therapie indiziert.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

In einer retrospektiven Analyse aller behandelten Patienten mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 45 Monaten konnte gezeigt werden, dass eine Stenttherapie von Gallengangsstenosen aufgrund einer chronischen Pankreatitis über ein Jahr hinaus keinen nachhaltigen Langzeiteffekt erbringt [532]. Eine prospektive Untersuchung zeigt eine deutlich schlechtere Langzeitwirkung der Stentversorgung von distalen Gallengangsstenosen, insbesondere wenn Organkalzifikationen bei chronischer Pankreatitis vorliegen [627].

13.1.9. EMPFEHLUNG

Das operative Standardverfahren bei chronischer Pankreatitis mit entzündlichem Pseudotumor des Pankreaskopfes ist eine Pankreaskopfresektion. Hier soll eine der Varianten der Duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektionen (OP nach Beger, Op nach Frey oder Berner Modifikation) oder das Kausch-Whipple'sche Verfahren (in klassischer oder Pylorus-erhaltender Variante) angewendet werden.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Die Pankreaskopfresektion ist bei Vorliegen eines entzündlichen Pankreaskopftumors das effektivste operative Verfahren und ist der reinen Drainageoperation sowie endoskopischen Interventionen überlegen. Mehrere Single-Center-Studien konnten im kurz- und mittelfristigen Verlauf einen Vorteil der Duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektionen gegenüber der Kausch-Whipple'schen Operation zeigen [628–631]. Allerdings konnte die bisher größte randomisierte, kontrollierte Multicenter-Studie (ChroPac Trial) diesen Vorteil nicht bestätigen [632]. Hier zeigten sich die Verfahren gleichwertig [632]. Die 3 Varianten der Duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektion scheinen in ihrer Behandlungseffektivität gleichwertig zu sein [633, 634]. Das OP-Verfahren nach der Berner Modifikation ist dabei jedoch das technisch am wenigsten aufwendigste.

13.1.10. EMPFEHLUNG

Bei fehlendem entzündlichen Pankreaskopftumor und gestautem Pankreasgang kann eine Modifikation der Duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektionen oder eine Drainageoperation durchgeführt werden.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens, NKLM

Kommentar:

Steht ein gestauter Pankreasgang im Vordergrund, haben reine Drainageverfahren wie die laterale Pankreatikojejunostomie (nach Partington-Rochelle) oder die Operation nach Frey mit gering ausgeprägter Pankreaskopfresektion [635, 636] eine gute primäre Erfolgsrate. Die Ergebnisse sind zwar besser als nach endoskopischer Therapie [533], jedoch zeigen sie im Vergleich zu den pankreaskopfresezierenden Verfahren weniger gute Langzeitergebnisse auf [637, 638]. Zudem sind diese Verfahren nur erfolgsversprechend, wenn ein stark erweitertes Gangsystem (> 7 mm) ohne entzündlichem Pankreaskopftumor vorliegt. Deshalb kommen sie bei weniger als 10 % der Fälle infrage [639]. Bei einem Großteil der Patienten liegen jedoch ein entzündlich vergrößerter Pankreaskopf und eine sekundäre Obstruktion des Pankreasgangs vor. Bei diesen Patienten führt eine Drainageoperation kaum zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik und resezierende Verfahren sind vorzuziehen.

Bei segmentalen entzündlichen Pankreasveränderungen kann auch eine Pankreassegmentresektion oder eine Pankreaslinksresektion durchgeführt werden. Indikationen für eine Pankreassegmentresektion stellen segmentale entzündliche Veränderungen dar, die im Pankreaskopf/Korpus-Übergang oder im Pankreaskorpus lokalisiert sind. Da bei der Segmentresektion vergleichsweise weniger funktionsfähiges Pankreasparenchym entfernt wird, ist ein postoperativer Diabetes mellitus oder eine exokrine Pankreasinsuffizienz erheblich seltener [640, 641]. Die postoperative chirurgische Morbidität ist allerdings mit 46–51 % aufgrund von einem erhöhten Risiko von postoperativen Pankreasfisteln höher als bei anderen Pankreaseingriffen [640, 641]. Diese Fisteln sind jedoch selten höhergradig, sodass, wenn klinisch indiziert und technisch möglich, die Vorteile der Segmentresektion im Sinne des endokrinen und exokrinen Funktionserhaltes überwiegen. Daher kann eine Segmentresektion des pathologisch-morphologisch fassbaren Befundes erfolgen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

13.1.11. EMPFEHLUNG

Die Therapie der chronischen Pankreatitis sollte an Zentren mit hoher Fallzahl durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Kommentar:

Für die Pankreaschirurgie ist unabhängig von der Grunderkrankung ein besseres Outcome mit signifikant geringerer Letalität in Zentren mit hoher Fallzahl gegenüber Zentren mit niedriger Fallzahl gut belegt [162, 642]. Daher sollten auch Eingriffe an gutartigen Erkrankungen des Pankreas an spezialisierten Zentren mit hoher Fallzahl (≥ 25 Eingriffe pro Jahr) erfolgen. Speziell sind operative Eingriffe bei chronischer Pankreatitis individualisierter gestaltbar als onkologische Resektionen, sodass eine größere Expertise der verschiedenen OP-Verfahren vorliegen sollte. Generell kann davon ausgegangen werden, dass durch die bessere Strukturqualität (24 h interventionelle Endoskopie, 24 h interventionelle Radiologie etc.) an spezialisierten Zentren eine höhere Behandlungsqualität erreicht werden kann [162, 643]. Insbesondere können Komplikationen in Zentren sicherer beherrscht werden und damit die „failure to rescue" signifikant reduziert werden [162].

Die Anforderungen an ein Zentrum entsprechen dabei denen eines Zentrums zur Behandlung von Patienten mit akuter Pankreatitis (Kapitel 4 akute Pankreatitis).

14. Überwachung und Verlaufskontrolle

Mit zunehmender Lebenserwartung bei chronisch Kranken rückt das Langzeitmanagement und das Screening sowie die Behandlung von Langzeitfolgen stärker in den Mittelpunkt, um sekundäre Morbidität zu vermeiden. In diesem Kapitel folgen Empfehlungen zum Screeningintervall für endokrine und exokrine Insuffizienz sowie zum individualisierten Umgang mit dem erhöhten Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms.

14.1.1. EMPFEHLUNG

Es sollte eine Überwachung/Verlaufskontrolle nach Diagnosestellung einer chronischen Pankreatitis empfohlen werden, weil Patienten mit chronischer Pankreatitis gegenüber einer altersbereinigten Kontrollgruppe eine erhöhte Morbidität und erhöhte Letalität aufweisen.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad B, Konsens

Kommentar:

Die Langzeit-Letalität bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ist 20 Jahre nach Diagnosestellung um 38,4 % erhöht im Vergleich zu einer altersbereinigten Kontrollkohorte.

Mehrere relevante Komorbiditäten, welche die Gesamtmorbidität und auch die Gesamtmortalität erhöhen, sind bei Patienten mit CP erhöht: Diabetes mellitus, chron. Niereninsuffizienz, COPD, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Myokardinfarkt, Ulkuskrankheit. Weitere gesundheitlichen Risiken sind bei CP-Patienten beschrieben: erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Urolithiasis, einer entzündlichen Darmerkrankung, von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien, Lungenkarzinom und Herpes zoster. Diese Komorbiditäten begünstigen eine erhöhte Langzeit-Letalität [351, 644–657].

14.1.2. EMPFEHLUNG

Liegen Hinweise auf eine Störung des Knochenstoffwechsels oder des Ernährungszustandes vor, soll eine erneute Kontrolle der exokrinen Funktion erfolgen.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, Konsens

Kommentar:

Patienten mit chronischer Pankreatitis haben ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung und Osteoporose. Diese Komplikationen sind vorwiegend Folge einer zugrunde liegenden exokrinen Insuffizienz [645, 655, 658, 659].

14.1.3. EMPFEHLUNG

Eine Kontrolle der endokrinen Funktion als Verlaufsparameter sollte durchgeführt werden. Sie sollte durch Messung des HbA1c/nüchtern Blutzuckers erfolgen.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Eine Diagnostik des Diabetes mellitus erfolgt nach der entsprechenden Leitlinie. Auf die Unterscheidung des Diabetes Typ (3c oder 2) soll hier nicht eingegangen werden.

In einer populationsbasierten Kohorte von Diabetikern mit gematchten Kontrollen (n = 333 700), die über 10 Jahre nachverfolgt wurden, konnte gezeigt werden, dass die geringgradige Erhöhung des Pankreaskarzinomrisikos nach Pankreatitis deutlich steigt, wenn die Patienten zusätzlich Diabetiker sind (AP adj. HR 1,74 (1,23–2,45); AP + DM adj. HR 6,55 (2,52–17,04) [653]. Es ergibt sich daraus die Hypothese, dass bestehender oder neu erworbener Diabetes nach Pankreatitis als zusätzlicher Risikofaktor für das Neuauftreten von Pankreasneoplasien wirkt [317].

14.1.4. EMPFEHLUNG

Treten bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ein nicht gewollter Gewichtsverlust, B-Symptomatik, ein Ikterus oder ein Diabetes mellitus neu auf, soll eine bildgebende Diagnostik zum Ausschluss eines Pankreaskarzinoms durchgeführt werden. Auch das Auftreten eines akuten Pankreatitisschubes soll eine bildgebende Diagnostik nach sich ziehen, um eine behandlungsbedürftige Komplikation auszuschließen.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Kommentar:

Da die chronische Pankreatitis mit einer erhöhten Inzidenz eines Pankreaskarzinoms assoziiert ist, sollte dieses ausgeschlossen werden. Das relative Risiko für die Ausbildung eines Pankreaskarzinoms kalkuliert eine Metaanalyse für eine chronische Pankreatitis mit 13,3 [95 % CI 6,1–28,9 %] und 69 für die hereditäre Pankreatitis [95 % CI 56,4–84,4]. Das Lebenszeitrisiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, beträgt bei chronischer Pankreatitis maximal 5 %. Das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken ist bei Vorliegen einer chronischen Pankreatitis 16-fach erhöht. Rauchen die Patienten zusätzlich, ist das Pankreaskarzinomrisiko 25-fach erhöht [307–309, 314, 316, 660–664].

14.1.5. EMPFEHLUNG

Nach einer operativen oder nach einer interventionellen Therapie sollte eine einmalige Verlaufskontrolle zur Evaluation des Therapieerfolges und Ausschluss von Komplikationen erfolgen.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad B, Konsens

Kommentar:

In einer Studie von Schnelldorfer et al., in der operierte Patienten mit chronischer Pankreatitis einer Langzeitbeobachtung unterzogen wurden, zeigte sich eine erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit verglichen mit der Normalbevölkerung [665].

Zur Qualitätskontrolle und Beurteilung der Effektivität von interventionellen und/oder operativen Maßnahmen ist eine Verlaufsbeobachtung anzuraten, wenngleich hierfür keine unterstützenden Daten aus der Literatur vorhanden sind, die einen klinischen Nutzen darlegen [666, 667].

Die gewählten bildgebenden (transabdomineller Ultraschall, endosonografischer Ultraschall, Kontrastmittel-verstärktes CT, MRT +/– MRCP, ER(C)P) und laborchemischen Nachsorgeverfahren (Elastase im Stuhl, Fettgehalt im Stuhl, Funktionsteste, Nüchtern-Blutzucker-Bestimmung, oraler Glukose-Toleranztest, HbA1c) sollten sich am Beschwerdebild der Patienten orientieren. Es gibt keine Untersuchungen, welche für die Verlaufskontrolle bei chronischer Pankreatitis klare Daten zu einer Untersuchungsmodalität liefern. Es gibt Evidenz, dass wiederholte CT-Untersuchungen eine zu hohe Strahlenbelastung verursachen und deshalb als wiederholte Verlaufskontrollen nicht durchgeführt werden sollen.

14.1.6. EMPFEHLUNG

Bei chronischer Pankreatitis soll eine Überwachung der endokrinen Pankreasfunktion der Patienten mittels HbA1c/nüchtern-Blutzucker jährlich durchgeführt werden, da sich bei der Entwicklung eines Diabetes mellitus über ein erhöhtes Komorbiditätsrisiko die Langzeitprognose von Patienten mit verschlechtert.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Eine Kontrolle der endokrinen Funktion ist sinnvoll, nicht zur Verlaufskontrolle der Erkrankung, sondern weil eine adäquate Blutzuckereinstellung bzw. adäquate Blutzuckerspiegel für die Gesamtprognose von Patienten mit chronischer Pankreatitis prognose mitbestimmend für Morbidität und Letalität sind. Eine populationsbasierte Kohortenstudie aus Taiwan ergab für Patienten mit chronischer Pankreatitis, die Diabetiker waren, zudem ein 33,5-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms [653].

Zur Frage, wie bei Patienten mit chronischer Pankreatitis die endokrine Funktion überwacht werden soll (z. B. nüchtern-Blutzucker, oraler Glucose-Toleranztest, HbA1c), gibt es keine Aussagen. Entsprechend aktuellen Leitlinien kommt der Messung des HbA1c-Spiegels die größte Bedeutung bei.

14.1.7. EMPFEHLUNG

Die Nachsorge/Verlaufskontrolle von Patienten mit chronischer Pankreatitis sollte bei komplikationsfreien Krankheitsverläufen in den Händen von hausärztlich tätigen Internisten/Allgemeinmedizinern/Gastroenterologen liegen. Beim Auftreten von Komplikationen sollten krankheitserfahrene Viszeralmediziner (Gastroenterologe und Viszeralchirurg) miteinbezogen werden. Abhängig von den krankheitsbedingten Komorbiditäten sollten bei Bedarf andere Fachdisziplinen (Psychologen, Endokrinologen, Ernährungsmediziner/Ernährungsberater, Schmerztherapeuten, Radiologen) miteingebunden werden. Vor operativen oder interventionellen Maßnahmen sollten die Patienten in einem breit aufgestellten interdisziplinären Board, möglichst in einem Pankreaszentrum, besprochen werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens [668, 669]

14.1.8. EMPFEHLUNG

Bei Auftreten von Komplikationen der chronischen Pankreatitis, die eine Operation oder Intervention erfordern, sollte der Patient in einem Pankreaszentrum vorgestellt werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

Gemeinsamer Kommentar 14.1.7 und 14.1.8.:

Beim Auftreten von Komplikationen ist eine qualifizierte Behandlung notwendig. Daher ist die Vorstellung dieser Patienten in einem Pankreasboard mit breiter Expertise empfehlenswert. Das Board sollte mindestens aus einem Gastroenterologen, Endoskopiker, Viszeralchirurgen und Radiologen bestehen und an einem zertifizierten Pankreaszentrum angesiedelt sein [668–670].

14.1.9. EMPFEHLUNG

Bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und Suchtproblematik (Tabak, Alkohol, andere Drogen) sollte eine Verhaltensintervention empfohlen werden.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad B, Konsens

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Kommentar:

In der Literatur gibt es keine Studien, die einen Vorteil einer psychologischen Betreuung bei Patienten mit chronischer Pankreatitis aufzeigen. Abhängig von der Ätiologie der chronischen Pankreatitis (z. B. Suchterkrankung) kann eine psychologische Mitbetreuung sinnvoll und den Krankheitsverlauf beeinflussend sein. Hier sind vor allem die Suchtkontrolle von Tabak- und Alkoholkonsum wichtige Faktoren.

14.1.10. EMPFEHLUNG

Eine prophylaktische komplette Pankreatektomie zur Tumorprävention in Risikogruppen sollte bei Patienten mit chronischer Pankreatitis nicht erfolgen.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Die chronische Pankreatitis ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms assoziiert. Dabei scheint der Zeitdauer des Entzündungsgeschehens (Krankheitsdauer) eine Bedeutung zuzukommen. Patienten mit einer hereditären chronischen Pankreatitis haben ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko [671, 672]. Eine Meta-Analyse kalkuliert das relative Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms bei einer chronischen Pankreatitis mit 13,3 (95 % CI 6,1–28,9 %) und mit 69 für die hereditäre Pankreatitis (95 % CI 56,4–84,4) [672]. Nach anderen Publikationen wird das Karzinomrisiko jedoch häufig überschätzt, bei 217 Trägern PRSS1-Mutation beträgt das kumulative Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln 7,2 % (95 % CI 0–15,4) im 70igsten Lebensjahr. Eine prophylaktische komplette Pankreatektomie kann in keiner Risikogruppe grundsätzlich empfohlen werden [673, 674].

Bei erhöhtem familiärem Risiko kann bei Zunahme der Risikokonstellation (z. B. Alter) eine prophylaktische Pankreatektomie als Einzelfallentscheidung diskutiert werden. Bei erhaltener endokriner Funktion kann dabei eine Inselzellisolation mit Autotransplantation in Betracht gezogen werden [675].

14.1.11. EMPFEHLUNG

Für Patienten mit hereditärer Pankreatitis sollte ab dem 40. Lebensjahr oder 20 Jahre nach Symptombeginn eine jährliche klinische, bildgebende und laborchemische Kontrolle am Pankreaszentrum erfolgen.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Bei Patienten mit hereditärer Pankreatitis ist das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, erhöht. Die genaue Inzidenz ist jedoch nicht bekannt und scheint vom zugrunde liegenden Gendefekt abhängig. Daher erscheint eine angepasste Überwachungsstrategie in diesem Patientenkollektiv gerechtfertigt, wenngleich hierfür und für einen möglichen Nutzen keine Studien publiziert sind [673, 674]. Eine Studie von Vasen et al., bei der 411 Patienten mit einem familiären Pankreaskarzinomrisiko oder Genmutationen, die mit einer erhöhten Inzidenz für ein Pankreaskarzinom einhergehen, untersucht wurden, konnte keinen Nutzen eines Vorsorgescreenings für eine frühere Detektion von Pankreaskarzinomen aufzeigen [674]. Basierend auf diesen Daten kann auch für Patienten mit chronischer Pankreatitis unabhängig von der Ätiologie kein Nutzen eines Vorsorgescreenings geschlussfolgert werden [673, 674]. Die hier ausgesprochene Empfehlung ist als Konsensempfehlung des „International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS)“ Konsortium ausgesprochen [676].

15. Diagnostik und Therapie der chronischen Pankreatitis im Kindesalter

15.1.1. EMPFEHLUNG

Die Diagnostik und Therapie einer chronischen Pankreatitis bei Kindern und Jugendlichen sollte unter Leitung eines pädiatrischen Gastroenterologen in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Kinderchirurgen oder Viszeralchirurgen, pädiatrischen Radiologen und ggf. interventionellen Endoskopiker durchgeführt werden.

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad B, Konsens

15.2. Klinisches Bild der Pankreatitis bei Kindern und Jugendlichen

15.2.1. EMPFEHLUNG

Bei Kindern und Jugendlichen sollten diffuse, anhaltende Oberbauchschmerzen, die schlecht auf übliche Analgetikatherapie ansprechen, differenzialdiagnostisch an das Vorliegen einer Pankreatitis denken lassen.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Hauptsymptome bei Kindern und Jugendlichen mit akuter Pankreatitis sind Bauchschmerzen und Unruhe, gefolgt von Übelkeit, Erbrechen und abdomineller Abwehrspannung [11, 677]. Vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern sind die Symptome unspezifisch, weshalb bei oben genannten Symptomen frühzeitig an das Vorliegen einer Pankreatitis gedacht werden muss [11, 678].

15.3. Ätiologie und Häufigkeitsverteilung der Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter

15.3.1. EMPFEHLUNG

Die Ursachen für eine Pankreatitis bei Kindern und Jugendlichen sollen abgeklärt werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Kommentar:

Die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Ätiologien lässt sich nur schwer abschätzen, da die Daten je nach Studie stark streuen.

Die häufigsten Ursachen für eine akute Pankreatitis sind Gallensteine und biliäre Anomalien (10–30 % der Fälle) sowie Medikamente und Traumata (jeweils 10–20 %). Metabolische Ursachen (diabetische Ketoazidose, Hypertriglyceridämie, Hypercalciämie etc.), virale Infektionen und systemische Erkrankungen (insbesondere HUS) machen jeweils etwa 5–15 % der Fälle aus [679–681]. Genetische Mutationen spielen bei der AP eine untergeordnete Rolle [682].

Die akut rekurrierende und chronische Pankreatitis sind in erster Linie genetisch bedingt. Insbesondere kann sich eine zystische Fibrose als Pankreatitis manifestieren. Auch anatomische Anomalien können zu einer Pankreatitis disponieren.

Autoimmunerkrankungen: Etwa 1–2 % der pädiatrischen Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) entwickeln eine akute Pankreatitis. Die akute Pankreatitis kann hierbei der Diagnose einer CED um Wochen bis Jahre vorausgehen [683]. Die sog. Autoimmunpankreatitis (AIP) scheint im Kindesalter seltener zu sein als bei Erwachsenen und ist oft mit einer CED vergesellschaftet. Etwa 20 % der pädiatrischen Patienten mit AIP sind IgG4-positiv [684]. Es existieren Fallberichte zur Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, rheumatoider Arthritis und Pankreatitis im Kindesalter.

Anatomische Anomalien: Das Pankreas divisum ist die häufigste angeborene Anomalie des Pankreas und ist in 2,6–14 % der Normalbevölkerung zu finden. Nur ein kleiner Prozentsatz der Personen mit Pankreas divisum entwickelt eine akut-rekurrierende oder chronische Pankreatitis [682]. Beispiele für weitere anatomische Ursachen einer Pankreatitis sind Pankreas anulare, Choledochuszysten, Anomalien der pankreatikobiliären Verbindung oder Duodenalduplikaturen.

Zöliakie: Obwohl es etliche pädiatrische Fallberichte gibt, fand eine große epidemiologische Studie (schwedisches Nationalregister) nur eine Häufung bei erwachsenen Patienten, nicht aber für das Kindesalter [685].

Hämolytisch urämisches Syndrom: Häufige Assoziation mit akuter Pankreatitis [686].

Hypertriglyceridämie: Extrem erhöhte Triglyceridwerte (> 2000 mg/dl) sind im Kindesalter selten und meistens sekundär bedingt (metabolisch aufgrund eines unkontrollierten Diabetes mellitus oder medikamentös). Ca. 30 % der Patienten entwickeln eine akute Pankreatitis [680]. Primäre Hypertriglyceridämien (Lipoproteinlipase-Mangel und Apolipoprotein-CII-Defizienz) sowie andere genetische Erkrankungen (Glykogenose Typ I) spielen zahlenmäßig eine untergeordnete Rolle.

Kinder mit Organoazidopathien können sich als rezidivierend akute Pankreatitis präsentieren. Ebenso ist eine Hypercalciämie ein Risikofaktor für eine Pankreatitis im Kindesalter.

Eine gesicherte Assoziation von Medikamenten und Pankreatitis existiert für Zytostatika wie z. B. Asparaginase oder Immunmodulatoren (Azathioprin) und Valproat, wobei die Datenlage im Kindesalter spärlich ist.

Genetisch bedingte Pankreatitis: Genmutationen in Verdauungsenzymen oder ihren Inhibitoren sind im Kindesalter der wichtigste Risikofaktor für eine akut rekurrierende oder chronische Pankreatitis [682]. Kein Zusammenhang besteht mit einem α1-Antitrypsin-Mangel [687]. Bei chronischer Pankreatitis finden sich in ca. 50–80 % Genmutationen in Pankreasenzymen und ihren Inhibitoren (*PRSS1*, *SPINK1*, *CTRC*, *CPA1*, *CEL*, *PNLIP*) bzw. im *CFTR*-Gen. Allerdings dürfte der Anteil der Patienten mit genetisch bedingter Pankreatitis noch größer sein, da derzeit noch nicht alle Gendefekte identifiziert worden sind. Die Relevanz von *CASR*-Mutationen („calcium sensing receptor“) ist zurzeit noch Gegenstand von Untersuchungen. Eine genaue Abschätzung des hereditären Anteils lässt sich nur schwer geben, da die Qualität vieler Studien mangelhaft ist (häufig fehlende Kontrollkohorten sowie Inklusion von Polymorphismen und nicht pathogenen Varianten). Die Effektgröße (OR) der genetischen Veränderung ist abhängig vom betroffenen Gen und der jeweiligen Mutation und variiert stark. In deutschen Studien fanden sich bei Kindern und Jugendlichen mit ARP/CP im Vergleich zu Kontrollen folgende Prozentsätze und Odds Ratios: *PRSS1* (8,3 % vs. 0 %, OR: ∞), *SPINK1* (19,6 % vs. 1,5 %, OR: 15,6), *CTRC* (4 % vs. 0,8 %, OR: 5,3), *CPA1* (4,6 % vs. 0,1 %, OR: 38), *CEL* (4,6 % vs. 0,7 %, OR: 7), *PNLIP* (2 % vs. 0 %, OR: ∞), *CFTR* (11,8 % vs. 3,8 %, OR: 3,4) [370, 372, 373, 688].

In ca. 1–2 % der Patienten mit **zystischer Fibrose** äußert sich die Erkrankung als Pankreatitis [689, 690].

15.4. Komplikationen der Pankreatitis bei Kindern und Jugendlichen

15.4.1. STATEMENT

Die Komplikationen einer akuten oder chronischen Pankreatitis bei Kindern und Jugendlichen unterscheiden sich nicht von denen bei Erwachsenen. Die Entwicklung einer exokrinen oder endokrinen Pankreasinsuffizienz vor dem Eintritt in das Erwachsenenalter ist selten.

Evidenzlevel 2, starker Konsens

Kommentar:

In einer japanischen Studie an Patienten mit hereditärer Pankreatitis wiesen im Alter von 20 Jahren 16,1 % eine exokrine und 5,5 % eine endokrine Pankreasinsuffizienz auf [691]. Im Vergleich zur alkoholischen chronischen Pankreatitis scheint die Progression der idiopathischen/hereditären chronischen Pankreatitis deutlich langsamer zu sein [692].

15.5. Labordiagnostik bei V. a. Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter

15.5.1. EMPFEHLUNG

Bei Kindern und Jugendlichen mit V. a. auf eine Pankreatitis soll die Serum-Lipase bestimmt werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Kommentar:

Als hinweisend auf das Vorliegen einer Pankreatitis wird eine Erhöhung der Serumlipase oder -amylase über das 3-fache des Normwertes erachtet [11]. Es gibt jedoch keine Korrelation zwischen der Höhe der Serumwerte und dem Schweregrad der Erkrankung [57, 693–695].

Die Lipase wird hauptsächlich vom Pankreas und in kleinen Mengen aus den Speicheldrüsen und der Magenschleimhaut freigesetzt [693, 696]. Bei akuter Pankreatitis steigt die Serumkonzentration der Lipase in der Regel innerhalb der ersten 6 Stunden nach Symptombeginn an, der Gipfel wird nach 24–30 Stunden erreicht und die Werte können über eine Woche lang erhöht bleiben [59]. Kleine Säuglinge können per se niedrigere Lipasewerte aufweisen, was die Interpretation der Serumlipasewerte in diesem Alter erschwert [697, 698].

Es ist zu beachten, dass es symptomlose Patienten gibt, die eine sog. Makroamylase oder Makrolipase exprimieren. Makroenzyme sind Immunglobulin-gebunde Enzymkomplexe, die eine längere Halbwertszeit haben und damit zu höheren „steady-state" Enzymwerten im Serum führen. Die Makrolipase oder Makroamylase weisen deshalb nicht auf das Vorliegen einer Pankreatitis hin [699].

15.6. Bildgebende Diagnostik bei Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter

15.6.1. EMPFEHLUNG

Die Abdomensonografie soll als initiales bildgebendes Verfahren bei V. a. Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter eingesetzt werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Es gibt für das Kindes- und Jugendalter keine kontrollierten Studien zur Wertigkeit der bildgebenden Verfahren bei V. a. Pankreatitis. Daher lehnen sich alle bisher publizierten Empfehlungen an die Erfahrungen bei Erwachsenen an. Die Abdomensonografie ist rasch und kostengünstig durchzuführen, ist nichtinvasiv und geht ohne Strahlenbelastung einher.

Pankreatitis-assoziierte Gewebeveränderungen wie Ödem und Flüssigkeitsansammlungen können mittels Sonografie valide beurteilt werden. Bei circa einem Drittel der Kinder mit einer Pankreatitis zeigen sich in der Sonografie obengenannte typische Veränderungen [11, 700–702].

15.6.2. EMPFEHLUNG

Eine abdominelle Computertomografie soll bei Kindern und Jugendlichen mit akutem Schub einer Pankreatitis nur bei progredienter klinischer Verschlechterung durchgeführt werden.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Bei Erwachsenen mit V. a. eine schwere hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis ist die kontrastmittelverstärkte Computertomografie der diagnostische Goldstandard. Einige Scoring-Systeme bezüglich des Schweregrades der Erkrankung basieren auf dem Ergebnis der Untersuchung [703].

Aufgrund der hohen Strahlenbelastung und der je nach Alter nötigen Narkose ist die Computertomografie des Abdomens im Kindesalter bei akuter Pankreatitis nicht primär indiziert, kann jedoch beim schwer kranken oder sich im Verlauf verschlechternden pädiatrischen Patienten zur Bestimmung des Ausmaßes der Veränderungen (Zysten, Nekrosen, Einblutungen) oder zur Evaluation eines interventionell-chirurgischen Vorgehens sinnvoll sein [11, 238, 704].

15.6.3. EMPFEHLUNG

Bei Kindern sollte die MRCP als Schnittbildverfahren der ersten Wahl zur Darstellung der Gallengänge und des Ductus pancreaticus eingesetzt werden.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012

Kommentar:

Die MRCP ist die Schnittbildtechnik der Wahl zur Darstellung der Gallengänge und des Ductus pancreaticus bei Kindern, da die Untersuchung wenig invasiv und mit keiner Strahlenbelastung verbunden ist. In 2 Studien hat die intravenöse Applikation von Sekretin zur besseren Darstellung der verzweigten Pankreasgänge geführt [419, 705], allerdings ist Sekretin aufgrund von Lieferengpässen häufig nicht flächendeckend verfügbar. Bei Kindern < 6 Jahre kann die MRCP in der Regel nur in Narkose durchgeführt werden [706].

15.6.4. EMPFEHLUNG

Die Endosonografie kann im Kindesalter durchgeführt werden.

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Bei Kindern und Jugendlichen kann je nach körperlichem Entwicklungszustand und der zur Verfügung stehenden Endoskope und der Erfahrung der Untersucher eine Endosonografie ab ca. 5 Jahren durchgeführt werden. Die Endosonografie wird vor allem zur Durchführung einer Feinnadelpunktion des Pankreas oder Diagnostik von Konkrementen durchgeführt [705, 707].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

15.7. Genetische Diagnostik bei Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter

15.7.1. EMPFEHLUNG

Eine genetische Testung darf nach Gendiagnostikgesetz (GenDG) nur nach dokumentierter Aufklärung und schriftlicher Einwilligung erfolgen. Eine klinische Testung nicht erkrankter minderjähriger Familienmitglieder (prädiktive genetische Testung) ist nach Gendiagnostikgesetz unzulässig.

Eine genetische Diagnostik sollte bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese für eine Pankreatitis sowie bei Patienten mit einer idiopathischen chronischen Pankreatitis oder 2 oder mehr Schüben einer idiopathischen akuten Pankreatitis erfolgen.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Ein diagnostischer genetischer Test darf nur nach dokumentierter Aufklärung durch den verantwortlichen Arzt und schriftlicher Einwilligung des Patienten durchgeführt werden. Mit der Untersuchung beauftragte Personen oder Labore dürfen die Analyse nur vornehmen, wenn ihnen ein Nachweis der Einwilligung vorliegt [382] (§ 8). In der Aufklärung hat der verantwortliche Arzt den Patienten über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der Untersuchung genau und vollständig zu informieren. Hierzu gehören mögliche gesundheitliche Risiken durch Probenentnahme und durch Kenntnis des Ergebnisses, die Möglichkeiten zur Behandlung, Vorbeugung und Vermeidung, das Recht auf Nichtwissen sowie das Recht auf Widerruf der Einwilligung [382] (§ 9). Nach der Aufklärung ist dem Patienten eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung einzuräumen. Der Inhalt der Aufklärung ist schriftlich niederzulegen. Ohne dokumentierte Aufklärung ist eine Einwilligung unwirksam.

Da mit dem Analyseergebnis keine therapeutische Konsequenz verknüpft ist und keine Präventionsmaßnahmen möglich sind, ist eine genetische Untersuchung symptomloser Verwandter (prädiktive Testung) bei Kindern und Jugendlichen nicht gestattet [382] (§ 14), auch wenn die Eltern einen entgegenstehenden Wunsch äußern. Der Gesetzgeber weist somit dem Recht auf Nichtwissen und der künftigen Entscheidungsautonomie des Kindes einen hohen Stellenwert zu.

Patienten mit hereditärer Pankreatitis besitzen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms des Pankreas, insbesondere bei gleichzeitigem Nikotinkonsum. Das Karzinomrisiko ist unabhängig von der Art der zugrunde liegenden Mutation [708].

Eine klinische Konsequenz hinsichtlich der Behandlung des Patienten ergibt sich aus der Kenntnis der genetischen Ursache nicht. Die Identifizierung der auslösenden genetischen Ursache kann aber den Eltern helfen, die Erkrankung ihres Kindes zu verstehen.

Bislang sind Defekte in 8 Genen identifiziert worden, die unterschiedlich stark zu einer akut rekurrierenden bzw. chronischen Pankreatitis disponieren: *PRSS1*, *CFTR*, *SPINK1*, *CTRC*, *CPA1*, *CEL* und *PNLIP* und *TRPV6* [369, 371, 373, 375, 688]. Bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese (sog. hereditäre Pankreatitis) finden sich vor allem Mutationen im kationischen Trypsinogen (*PRSS1*). Während manche *PRSS1*-Varianten wie p.N29I und p.R122H einen autosomal dominanten Erbgang aufweisen, zeigen andere Mutationen wie p.A16V ein eher komplexes Vererbungsmuster [369, 709].

Bei einem signifikanten Prozentsatz der Patienten mit idiopathischer oder hereditärer chronischer Pankreatitis lässt sich jedoch keine Mutation in den bisher bekannten Pankreatitis-assoziierten Genen nachweisen, sodass wahrscheinlich zukünftig etliche weitere Risikogene identifiziert werden, was die Komplexität der genetischen Untersuchung nochmals erhöhen wird.

Patienten, deren Familienanamnese eine autosomal dominant vererbte Pankreatitis nahelegt, sollten auf *PRSS1*-Mutationenen untersucht werden, die in ca. 60–70 % dieser Patienten vorliegt [708]. Zur vertieften Ursachenabklärung können die übrigen krankheitsassoziierten Gene untersucht werden. Hier sollte eine vollständige Sequenzanalyse der kodierenden Bereiche einschließlich der Exon-Intron-Übergänge erfolgen. Eine Ausnahme bildet *CEL*, das lediglich auf das Vorliegen des sog. Hybrid-Allels untersucht werden sollte.

Viele Patienten mit sog. idiopathischer chronischer Pankeratitis sind trans-heterozygot, d. h. sie weisen Mutationen in mehreren Genen auf. Der Nachweis einer einzelnen Mutation erklärt somit nicht unbedingt den Phänotyp.

15.8. Spezifische Diagnostik zum Ausschluss einer zystischen Fibrose bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Pankreatitis

15.8.1. EMPFEHLUNG

Ein Schweißtest zum Ausschluss einer zystischen Fibrose soll zur ätiologischen Abklärung bei chronischer Pankreatitis im Kindesalter durchgeführt werden.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens, übernommen aus Leitlinie 2012, geprüft 2021

Kommentar:

Rezidivierende Pankreatitiden finden sich gehäuft bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF): 1–2 % aller Patienten mit CF und etwa 10–15 % der CF-Patienten, die pankreassuffizient sind, leiden an Pankreatitisattacken [689, 710]. Die Pankreatitis kann hierbei das erste Symptom einer zystischen Fibrose sein. Das Risiko, als CF-Patient eine Pankreatitis zu entwickeln, ist abhängig vom Schweregrad der zugrunde liegenden *CFTR*-Mutationen. Mutationen, die mit einem milden Phänotyp assoziiert sind, überwiegen bei CF-Patienten mit Pankreatitis. Dementsprechend finden sich auch niedrigere Chloridwerte im Schweißtest und seltener eine exokrine Pankreasinsuffizienz [711].

Bei Patienten mit sog. idiopathischer chronischer Pankreatitis (ICP) lassen sich zudem gehäuft *CFTR*-Mutationen nachweisen [375, 688, 712, 713]. Allerdings sind nur ca. 1–2 % der ICP-Patienten homozygot oder gemischt-heterozygot für CF-verursachende *CFTR*-Mutationen, von denen in der Regel mind. eine Mutation als mild klassifiziert werden kann [688]. Die Hypothese, dass auch

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

nicht CF-assoziierte *CFTR*-Varianten wie z. B. p.R75Q ebenfalls zur Pathogenese der Pankreatitis beitragen, konnte in mehreren genetischen Studien nicht bestätigt werden, die eine ähnliche Häufigkeit dieser Varianten bei Patienten und Kontrollen ergab [714].

15.9. Supportive Therapiemaßnahmen bei Kindern und Jugendlichen im akuten Schub einer Pankreatitis

15.9.1. EMPFEHLUNG

Als supportive Maßnahme sollen eine i. v. -Flüssigkeitszufuhr und Analgesie eingeleitet werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Es gibt für das Kindes- und Jugendalter keine kontrollierten Studien zur Art und Menge der zuzuführenden Flüssigkeit. Die Empfehlungen lehnen sich an diefür Erwachsene an.

Ob Dextrose oder Ringer-Lösung zu bevorzugen ist, kann nicht entschieden werden, bei Erwachsenen konnte ein deutlich besseres Outcome bezogen auf SIRS, also schwere systemische Inflammationsreaktionen, für Ringer-Lösung vs. NaCl gezeigt werden [11, 134].

Für Kinder und Jugendliche mit einer akuten Pankreatitis wird empfohlen, innerhalb der ersten 24 Stunden die 1,5–2-fache Menge des Erhaltungsvolumens zu infundieren [715].

15.10. Endoskopisch-interventionelle Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit Pankreatitis

15.10.1. STATEMENT

Die Indikationen für die ERCP bei Pankreatitis in Kindern und Jugendlichen unterscheiden sich nicht von denen im Erwachsenenalter.

Evidenzlevel 3, starker Konsens

Kommentar:

Die ERCP ist bei Kindern und Jugendlichen in der Hand eines erfahrenen Untersuchers sicher und hat eine ähnliche Komplikationsrate wie bei Erwachsenen. Die Hauptindikation im Kindes- und Jugendalter sind Gallenwegobstruktionen durch Steine oder Sludge sowie die Stenteinlage bei Stenosen des Ductus pancreaticus. Bei Erwachsenen wird eine Intervention innerhalb von 48 Stunden empfohlen, wenn ein Verschlussikterus vorliegt [716–723].

15.11. Operative Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit Pankreatitis

15.11.1. EMPFEHLUNG

Bei chronischer Pankreatitis im Kindes- und Jugendalter kann eine operative Therapie in Fällen mit mehrmonatiger erfolglos durchgeführter konservativer und/oder endoskopischer Therapie, d. h. persistierenden Schmerzen und/oder fortschreitender Organdestruktion durchgeführt werden.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Bei trotz intensiver konservativer, endoskopischer Therapie mit Stenteinlage weiterbestehender zentraler Obstruktion des Pankreasganges kann eine Drainageoperation indiziert sein [724]. Diese kann zu einer Verbesserung der Symptomatik einer Pankreatitis führen. Die gängigen Operationstechniken unterscheiden sich weder in der Erfolgsrate noch der Komplikationshäufigkeit [725, 726]. Bei trotz intensiver konservativer und/oder endoskopischer Therapie anhaltenden Schmerzen und fortschreitender Destruktion des Pankreas bei chronischer Pankreatitis kann eine Teilresektion des Pankreas zu einer Verbesserung der Symptomatik und einem Sistieren des fortschreitenden Untergangs von Gewebe führen [727]. Als noch radikalere Option kann in Einzelfällen eine totale Pankreatektomie mit autologer Inselzelltransplantation zum Erfolg v. a. im Sinne der Schmerzfreiheit führen [728].

15.11.2. EMPFEHLUNG

Die Therapie der Komplikationen der akuten Pankreatitis sollte nach den gleichen Kriterien wie bei Erwachsenen erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Indikation und operatives Vorgehen bei Kindern entsprechen dem der Erwachsenenmedizin. Das operative Vorgehen besteht in einer Laparoskopie oder Laparotomie, der Drainage und ggf. Ausräumung von nekrotischem Material. Bei Entwicklung einer Pseudozyste kann die Indikation zu einer operativen Therapie dann bestehen, wenn die Pseudozyste aufgrund von Schmerzen, Blutung oder Infektion symptomatisch ist und radiologisch gesteuert oder mit endoskopischen Verfahren nicht drainierbar ist. Hier besteht die Operation in einer Laparoskopie, in seltenen Fällen bei laparoskopisch nicht erreichbaren Pseudozysten auch einer Laparotomie und einer Drainage [729].

15.12. Schmerztherapie der chronischen Pankreatitis bei Kindern und Jugendlichen

15.12.1. EMPFEHLUNG

Es existieren keine Studien zur spezifischen Schmerztherapie bei chronischer Pankreatitis im Kindesalter. Die Therapie sollte in Analogie zur Schmerztherapie bei Erwachsenen nach WHO-Stufenschema erfolgen.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Bauchschmerzen sind bei 80–95 % der Kinder und Jugendlichen mit akuter Pankreatitis das häufigste Symptom bei Erstvorstellung.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

In den Rücken ausstrahlende Schmerzen treten nur bei 1,6–5,6 % der Kinder auf [730]. Die Schmerzkontrolle ist beim akuten Schub einer Pankreatitis ein wichtiges Therapieziel. Es gibt keine kontrollierten Studien zur spezifischen Schmerztherapie beim akuten Schub einer Pankreatitis im Kindesalter. Daher richtet sich die Schmerztherapie bei Kindern nach den Erfahrungen bei Erwachsenen. Da peripher wirksame Schmerzmedikamente wie Paracetamol in der Regel unzureichend sind, werden auch bei Kindern frühzeitig nach WHO-Stufenschema Opioide eingesetzt [731].

15.13. Ernährung bei Kindern im akuten Schub einer Pankreatitis

15.13.1. EMPFEHLUNG

Bei Kindern im akuten, milden Schub einer Pankreatitis sollte eine frühzeitige oral-enterale Ernährung (< 48 h) angestrebt werden.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

15.13.2. EMPFEHLUNG

Bei Kindern und Jugendlichen im akuten, schweren Schub einer Pankreatitis kann eine enterale Ernährung < 72 h angestrebt werden.

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Gemeinsamer Kommentar 15.13.1. und 15.13.2.:

Es existieren keine kontrollierten Studien zur Ernährung im akuten Schub einer Pankreatitis im Kindesalter. In 2 retrospektiven Fallserien aus einem Zentrum in den USA wurde berichtet, dass Kinder mit akutem, mildem Schub einer Pankreatitis wie Erwachsene von einem frühzeitigen oral-enteralen Kostaufbau innerhalb von 24–48 h nach Aufnahme profitieren [715, 732]. Eine hohe intravenöse Flüssigkeitszufuhr in den ersten 24 h (150–200 % der Erhaltungsdosis) war zwar auch mit einem kürzeren stationären Aufenthalt assoziiert, hatte aber keinen additiven Effekt zum frühzeitigen enteralen Kostaufbau [715]. Eine höhere Fettzufuhr im Rahmen des enteralen Kostaufbaus war mit geringeren Schmerzen und niedrigeren Serumlipase-Werten assoziiert [732]. Es existieren keine Studien im Kindesalter, in welchen die orale Nahrungszufuhr mit der gastralen bzw. jejunalen Zufuhr verglichen wurde. In Analogie zum Vorgehen bei Erwachsenen wird von einer internationalen Konsensus-Arbeitsgruppe auch bei schwerem Verlauf eines akuten Schubes einer Pankreatitis ein frühzeitiger enteraler Kostaufbau < 72 h empfohlen, sobald sich die Kinder in einem hämodynamisch stabilen Zustand befanden [733]. Der Einsatz spezieller Formelnahrungen (Aminosäuren-basierte oder polymere Formelnahrung, Zusatz von Probiotika) für den enteralen Kostaufbau ist nicht indiziert. Die parenterale Ernährung wird empfohlen, wenn keine enterale Nahrungszufuhr möglich ist [733].

15.14. Antibiotische Therapie bei Kindern und Jugendlichen im akuten Schub einer Pankreatitis

15.14.1. EMPFEHLUNG

Ein genereller Einsatz von Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen mit akutem Schub einer Pankreatitis kann nicht empfohlen werden.

Evidenzlevel 5, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Es existieren keine Studien zum kontrollierten Einsatz von Antibiotika im akuten Schub einer Pankreatitis im Kindesalter, ein Analogieschluss zur Therapie der akuten Pankreatitis im Erwachsenenalter scheint jedoch zulässig. Dementsprechend sollte eine intravenöse Antibiotikatherapie nur bei Hinweis auf eine systemische Infektion, infizierte Pankreasnekrose oder begleitender Cholangitis verabreicht werden [11].

15.15. Indikation zur oralen Enzymsubstitution bei Kindern und Jugendlichen mit Pankreatitis

15.15.1. EMPFEHLUNG

Bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Pankreatitis soll bei exokriner Pankreasinsuffizienz eine Pankreasenzymsubstitution erfolgen.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Die enterale Substitution mit Pankreasenzympräparaten ist nur bei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz indiziert [733]. Es existieren keine spezifischen Dosierungen für Patienten mit chronischer Pankreatitis. Daher richten sich die Dosierungen nach den Angaben für Patienten mit zystischer Fibrose [734].

Häufige, volumenreiche oder fettige Stühle, gesteigerte Flatulenz, exzessiver Appetit und eine reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit weisen auf eine Pankreasinsuffizienz bzw. eine inadäquate Pankreasenzym- Ersatztherapie hin und müssen deshalb im Kindes- und Jugendalter besonders beachtet werden. Die Substitution eines Pankreaslipase-Präparats mit retardierter Formulierung ist effektiv und stellt bei schlechter Compliance möglicherweise einen Vorteil dar [735].

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass Kinder und Jugendliche, die trotz regelrechter Substitution mit nicht verkapselten oder mikroverkapselten Pankreasenzymen Zeichen einer Maldigestion mit Steatorrhoe haben, unter säuresuppressiver Therapie mit Protoneninhibitoren besser gedeihen [736–738].

Unter oraler Pankreasenzymsubstitution wurde bei Kindern und Jugendlichen eine allergische Sensibilisierung, orale Schleimhautexkorationen oder eine fibrosierende Kolonerkrankung beschrieben. Es existieren hierzu jedoch nur einzelne Fallberichte, aus denen keine Angaben zur Häufigkeit abgeleitet werden können. Eine Sensibilisierung im Prick-Test ist bei Patienten mit zystischer Fibrose nicht häufiger als bei gesunden Kontrollen zu beob-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

achten. Eine fibrosierende Kolonerkrankung oder orale Schleimhautexkoration wurde bisher nur bei Patienten mit zystischer Fibrose beschrieben [735, 738, 739].

15.16. Langzeit-Überwachung von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Pankreatitis

15.16.1. EMPFEHLUNG

Bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Pankreatitis soll routinemäßig auf eine perzentilengerechte Gewichts- und Längenentwicklung geachtet werden.

Evidenzlevel 4, starker Konsens

Kommentar:

Untersuchungen bei Erwachsenen weisen darauf hin, dass der Grundumsatz bei Patienten mit chronischer Pankreatitis um 30–50 % erhöht sein kann, weshalb eine hochkalorische Diät empfohlen wird [740, 741]. Der Einfluss einer chronischen Pankreatitis auf den Grundumsatz bei Kindern ist nicht bekannt. Es wird bei Kindern regelmäßig (z. B. alle 3–6 Monate) die Kontrolle der Gewichts- und Längenentwicklung empfohlen, um frühzeitig ein Kaloriendefizit aufzudecken und durch Kalorienanreicherung und ggf. Optimierung der Pankreasenzymersatztherapie gegenzusteuern [742].

15.16.2. EMPFEHLUNG

Bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Pankreatitis und einer exokrinen Pankreasinsuffizienz sollten einmal pro Jahr die Serumwerte der fettlöslichen Vitamine A, E, D sowie der INR bestimmt werden.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

15.16.3. EMPFEHLUNG

Bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Pankreatitis und nachgewiesener exokriner Pankreasinsuffizienz kann die jährliche Kontrolle der Serumwerte von Zink und Selen empfohlen werden.

Evidenzlevel 4, starker Konsens

Gemeinsamer Kommentar 15.16.2 und 15.16.3.:

Patienten mit chronischer Pankreatitis sind durch einen Mangel an fettlöslichen Vitaminen gefährdet [743–745]. Es gibt keine Kinderstudien zu diesem Thema, trotzdem wird empfohlen, auch bei Kindern regelmäßig bzw. einmal pro Jahr die Serumspiegel fettlöslicher Vitamine sowie die Blutgerinnung (PT-Zeit als Surrogatparameter für den Vitamin K-Spiegel) zu bestimmen. Unter oraler Vitaminsubstitution sollten die Serumspiegel alle 3–6 Monate kontrolliert werden, um die Dosis anzupassen [733].

Die chronische Pankreatitis kann mit einem Zink- und Selenmangel einhergehen [746–748]. In der Studie von Mathew und Kollegen wurde auch bei Kindern mit chronischer Pankreatitis ein Selenmangel beschrieben [749]. Trotz geringer Evidenzlage erscheint bei Kindern mit chronischer Pankreatitis und Pankreasinsuffizienz die jährliche Kontrolle der Zink- und Selen-Serumspiegel als sinnvoll.

16. Autoimmune Pankreatitis

Die autoimmune Pankreatitis wird oft als pankreatologisches „new kid on the block“ bezeichnet, obwohl seit der Erstbeschreibung 1995 als eigene Entität durch Yoshida et al. bereits mehr als 25 Jahre vergangen sind. Diese seltene Form der chronischen Pankreatitis kann sowohl als pankreatische Manifestation einer Multisystemerkrankung wie auch isoliert auftreten und weist eine Vielzahl von klinischen Manifestationsformen auf. Gemeinsam ist allen das gute initiale Ansprechen auf Kortikosteroide. Obwohl die molekulare Ursache der Erkrankung weiter unklar ist, hat sich unser Verständnis von Epidemiologie, Diagnostik und Therapie sowie Langzeitbehandlung in der letzten Dekade deutlich fortentwickelt, sodass diese faszinierende Erkrankung hier ein eigenes Kapitel erhält. Nichtsdestotrotz sei bereits an dieser Stelle auf den ausgiebigen Forschungsbedarf im Verständnis und der Behandlung dieser Erkrankung hingewiesen.

16.1. Definition und Diagnosekriterien der autoimmunen Pankreatitis

16.1.1. STATEMENT

Die autoimmune Pankreatitis (AIP) wird definiert als „eine eigenständige Form der Pankreatitis, die durch bildmorphologische Pankreasbefunde und histologische Merkmale charakterisiert wird, die mit extrapankreatischen Manifestationen im Rahmen einer IgG4-assoziierten Erkrankung oder mit anderen Erkrankungen einhergehen kann, und deren Symptome und Befunde sich fast immer unter einer Steroidmedikation zurückbilden“.

Expertenkonsens, starker Konsens

Kommentar:

Gemäß den *International Consensus Diagnostic Criteria* (ICDC) ist die Autoimmune Pankreatitis (AIP) definiert als „eine distinkte Form der Pankreatitis; diese ist charakterisiert durch einen häufig auftretenden obstruktiven Ikterus mit oder ohne Pankreasraumforderung; histologisch findet man lymphoplasmazelluläre Infiltrate sowie eine Fibrose; Symptome und Befunde sprechen exzellent auf Steroide an [750]“. Die ICDC unterscheiden 2 Formen der AIP und geben die Möglichkeit, weitere Formen der AIP zu diagnostizieren, die sich nicht diesen beiden Formen zuordnen lassen, die aber möglicherweise im zeitlichen Verlauf noch weiter kategorisiert werden können [750]. Die ICDC geben damit die Möglichkeit, die AIP zu definieren, das Hantieren wird allerdings als zu sperrig empfunden [751]. Basierend auf allen bislang vorliegenden weltweiten Diagnosesystemen wurden Diagnosekriterien entwickelt, die in der Anwendung sehr viel einfacher sind [752]. Basierend auf der M-ANNHEIM-Klassifikation der chronischen Pan-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

kreatitis [435] wurde ein Aktivitätsscore gebildet, der eine einheitliche Beschreibung und Überwachung der Erkrankung unterstützt [753]. Die Wertigkeit dieser kürzlich beschriebenen Adaptationen muss in zukünftigen prospektiven Studien validiert werden. Neben dem Verschlussikterus sind abdominelle Schmerzen Leitsymptome der AIP [754]. Gewichtsverlust sowie Durchfall/Steatorrhoe können als Zeichen der exokrinen Pankreasinsuffizienz hinzutreten [755, 756]. Ein kürzlich manifestierter Diabetes mellitus komplettiert das Befundspektrum [757]. Alle diese Symptome machen die Differenzialdiagnose eines Pankreaskarzinoms sehr schwierig, zumal Assoziationen zwischen AIP und Pankreaskarzinomen bestehen [758]. Zu den weiteren häufigen Symptomen einer autoimmunen Pankreatitis gehört eine Cholestase, die mit einer Raumforderung des Pankreas oder der Gallenwege einhergehen oder durch Gallengangsveränderungen in Form einer sklerosierenden Cholangitis hervorgerufen sein kann [750]. Liegt eine Cholestase vor, muss eine weitere Abklärung erfolgen, um einen malignen Prozess und eine PSC auszuschließen. Hierfür kommen verschiedene bildgebende Verfahren (bspw. Endosonografie, MRT in Kombination mit einer MRCP, der intraduktale Ultraschall und die Cholangioskopie) zum Einsatz, in denen unter anderem die Verteilung von Gallengangsstenosen beurteilt wird. Neben der histologischen Untersuchung z. B. von Gallengangsgewebe muss auch das klinische Bild, z. B. das Ansprechen auf eine Therapie mit Kortikosteroiden, beachtet werden. Bei Vorliegen einer Raumforderung muss ein Malignom ausgeschlossen werden. Klinische Befunde wie ein Gewichtsverlust bis hin zur Kachexie und Schmerzen (beide Symptome sind hinweisend auf das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms) sind für die Aufarbeitung wichtig. Der Serum-IgG4-Spiegel kann auch beim Pankreaskarzinom erhöht sein, sodass er nicht als verlässlicher Parameter verwendet werden kann [759]. Zusammengefasst muss eine umfassende Abklärung mit Bildgebung und histologischer Sicherung und Aufarbeitung der Läsion erfolgen. Das ACR/EULAR IgG4-RD-Komitee hat kürzlich die Einteilung in diverse prominente Typen unternommen: Die AIP (Typ 1) mit immune-related cholangitis (IRC) repräsentiert die Gruppe 1 (Pankreato-hepato-biliär), welche mit 31 % die größte Gruppe darstellt [761]. Die Erkrankung kann sich aber auch als akute Pankreatitis oder mit weiteren Symptomen einer Bauchspeicheldrüsenentzündung (chronische Bauchschmerzen, abdominelle Missempfindungen, Lipaseerhöhung, exokrine Insuffizienz, endokrine Insuffizienz) präsentieren [750, 752, 754–756, 762]. Im Verlauf können Kalzifikationen des Pankreas, eine Pankreasgangerweiterung und eine Pankreasatrophie auftreten, die das Bild einer fortgeschrittenen, meistens schmerzlosen, chronischen Pankreatitis widerspiegeln [750, 752, 754–756, 762]. Weiterhin können bei AIP Typ 1 unter anderem eine Sialadenitis, eine Entzündung der Tränendrüsen, eine interstitielle Lungenerkrankung, eine pulmonal-hiläre Lymphadenopathie, eine retroperitoneale Fibrose, gastrale Ulcera und eine tubulo-interstitielle Nephritis als Symptom gefunden werden [762]. In einer Untersuchung einer schwedischen Kohorte von Patienten mit einer autoimmunen Pankreatitis konnte bei 27,4 % der Patienten (alle mit einer Typ 1 AIP) eine Nierenbeteiligung nachgewiesen werden, wobei vorwiegend Männer betroffen waren (88,2 %) [763]. Seltener ist eine Hypophysitis, eine Uveitis, eine Aortitis, eine Prostatitis, eine Thyreoiditis, eine autoimmune Thrombozytopenie, eine IgG4-assoziierte Hepatopathie oder eine Purpura Schönlein-Hennoch beschrieben worden. Gelenkbeschwerden werden ebenfalls bei AIP beobachtet [752]. Die Diagnosestellung extrapankreatischer Symptome kann kompliziert sein, da eine Differenzierung von primären Erkrankungen der betroffenen Organe nicht immer einfach ist. Hier gilt es, besonders die klinische Manifestation und den Verlauf, unter anderem auch das Ansprechen auf eine Therapie mit Kortikosteroiden, in die Betrachtungen mit einzubeziehen. Wenn möglich sollte eine Probeentnahme zur histologischen Aufarbeitung erfolgen [4].

16.1.2. EMPFEHLUNG

Es lassen sich durch histologische und klinische Kriterien 2 Formen der AIP unterscheiden (Typ 1, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, LPSP; Typ 2, idiopathic duct-centric pancreatitis, IDCP). Bei einigen Patienten ist eine klare Zuordnung zu diesen beiden Formen jedoch nicht möglich. Die Einteilung soll anhand der Internationalen Konsensusleitlinie (ICDC) erfolgen.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Es lassen sich zunächst 2 Formen der AIP unterscheiden (Typ 1, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, LPSP; Typ 2, idiopathic duct-centric pancreatitis, IDCP) [750]. Die histologischen Merkmale dieser beiden Formen wurden in einer internationalen Konsensus-Konferenz zusammengefasst [750, 764]. In den ICDC werden typische Merkmale der AIP beschrieben, die in ihrer Aussagekraft hinsichtlich einer Diagnosestellung auf 2 Levels definiert werden. Mit diesen Merkmalen wird dann eine *definitive* AIP von einer *wahrscheinlichen* AIP Typ 1 oder Typ 2 abgegrenzt [750]. Das klinische Spektrum von Patienten, die Hinweise auf eine autoimmune Genese der Pankreaserkrankung aufweisen, ist mit diesen beiden Formen jedoch nicht erschöpft. In verschiedenen Kohorten von Patienten mit AIP wurden Patienten beschrieben, die sich nicht eindeutig diesen beiden Formen zuordnen lassen, da sie eine klinisch atypische Präsentation für eine AIP aufweisen (low-density Masse, Dilatation des Pankreasgangs, distale Pankreasatrophie, ausgeprägte Kachexie, gestörte Nahrungsaufnahme, ausgeprägte opioidabhängige Schmerzhaftigkeit, Präsentation als typische akute oder chronische Pankreatitis) [750, 752, 765]. Patienten, die sich erst im prolongierten Verlauf mit einer ausgebrannten AIP mit typischen Zeichen der chronischen Pankreatitis (Dilatation des Pankreasgangs, Pankreasatrophie, Kalzifikationen) vorstellen, bieten ebenfalls Schwierigkeiten bei der Kategorisierung [750]. Die ICDC-Leitlinie weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass insbesondere bei klinisch unklaren Fällen das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms ausgeschlossen werden muss [750]. Das klinische Ansprechen von derartigen Erkrankungen auf eine Steroidmedikation unterstützt jedoch die Annahme, dass noch weitere Formen der AIP existieren. Die ICDC bieten für derartige Fälle 2 weitere Einteilungen. Einerseits können Patienten unter Erfüllung weicherer bildmorphologischer Kri-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

terien und dem Ansprechen auf Steroide in eine „anderweitig nicht spezifizierte AIP“ (AIP-NOS, *not otherwise specified*) eingeordnet werden [750]. Andererseits können Patienten, die sich anhaltend nicht einteilen lassen, bei denen aber Hinweise auf eine AIP vorliegen (bspw. histologisch nicht gesicherte Typ-2-AIP), als „mögliche AIP“ (probable AIP) diagnostiziert werden [750]. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, Patienten zu erfassen, die im weiteren zeitlichen Verlauf noch besser kategorisiert werden können.

16.1.3. EMPFEHLUNG

Die Diagnose der autoimmunen Pankreatitis soll anhand der Internationalen Konsensus-Kriterien (ICDC) gestellt werden, in denen die 5 Hauptmerkmale (Bildgebung, Serologie, Histologie, weitere Organbeteiligungen, Ansprechen auf systemische Steroidmedikation) abgebildet sind.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Die Diagnose einer AIP ist in einigen Fällen schwierig zu stellen, da es sich um ein Krankheitsbild mit heterogener Klinik handelt. Kein klinischer Parameter ist allein beweisend für das Vorliegen einer AIP. Im Jahr 2011 wurden die Internationalen Konsensus-Kriterien (ICDC) etabliert, die aktuell von den meisten Experten zur Diagnosestellung empfohlen werden [750], ▶ **Tab. 14–17**.

Die ICDC unterscheiden – wie bereits im Kommentar zur Frage 2 ausgeführt – zwischen der AIP Typ 1 und der AIP Typ 2, wobei sich hier in Abhängigkeit der Ausprägung der klinischen Merkmale (Level 1, hochgradig hinweisend auf AIP; Level 2, verdächtig auf AIP) jeweils eine definitive von einer wahrscheinlichen Erkrankung abgrenzen lässt. Die ICDC beschreiben noch weitere Kategorien, die die Diagnose einer AIP über die beiden genannten Formen hinaus zulassen (AIP-not otherwise specified, AIP-NOS; Probable-AIP) [750]. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, Patienten zu erfassen, bei denen möglicherweise im Krankheitsverlauf noch eine bessere Kategorisierung erfolgen kann.

Die Diagnose gemäß ICDC wird mit Kombinationen von 5 kardinalen klinischen Merkmalen gestellt: Bildmorphologische Veränderungen, Serologie, andere Organbeteiligungen, Histologie und Ansprechen auf einen Kortisonstoß (siehe ▶ **Tab. 14–17**) [750].

Je nach Verteilungsmuster der Entzündungsreaktion lassen sich bildmorphologisch typischerweise eine diffuse, wurstförmige Auftreibung des Pankreas (ggf. mit kapselartiger Randverstärkung) oder eine fokale Masse mit verzögerter Kontrastmittelanreicherung detektieren. Insbesondere die fokale Masse kann unter Umständen bildmorphologisch starke Ähnlichkeit mit einer Neoplasie des Pankreas aufweisen. Zudem kommen langstreckige oder multiple Verengungen oder Strikturen des Pankreasgangs vor, die typischerweise keine vorgeschaltete Dilatation aufweisen. Eine AIP kann jedoch auch mit Pankreasveränderungen einhergehen, die ansonsten mit einer akuten oder chronischen Pankreatitis beobachtet werden [752, 765], und kann auch bei unauffälligen Pankreasbefunden in der Schnittbilddiagnostik vorliegen [752, 765–767]. Die AIP spricht schnell und fast immer auf einen Kortisonstoß an. Ein Ansprechen auf Kortison stellt somit ein Kriterium dar, um die Diagnose zu sichern. Ein Ansprechen der Steroidtherapie ist typischerweise innerhalb von 2 Wochen zu erwarten [750, 768].

Die AIP Typ 1 stellt dabei eine pankreatische Beteiligung im Rahmen einer IgG4-Systemerkrankung dar [4]. Sie ist durch eine Erhöhung von IgG4 im Serum charakterisiert. Bei IgG4 > 280 mg/dl besteht ein hochgradiger Verdacht auf das Vorliegen einer AIP Typ 1 [750, 759]. Bei einer IgG4-Erhöhung von 140–280 mg/dl ist die Sensitivität deutlich geringer, da auch andere Erkrankungen (z. B. Pankreaskarzinome) mit einer leichten IgG4-Erhöhung einhergehen können. Nichtsdestotrotz besteht damit ein Hinweis auf eine mögliche AIP Typ 1 [750, 759]. Die Erhöhung von IgG4 im Serum kann bei einer Typ-1-AIP aber auch abwesend sein. Histologisch ist sie u. a. durch ein lymphoplasmazelluläres Infiltrat mit IgG4-positiven Plasmazellen (> 10/HPF in Biopsiematerial, typischerweise > 50/HPF in Resektaten) charakterisiert [750]. Es können jedoch falsch negative Ergebnisse auftreten [769]. Alternativ kann eine Probengewinnung auch aus der Papilla duodeni major erfolgen, die eine ähnliche Sensitivität aufweist [770–772]. Die AIP Typ 1 weist zudem weitere Organbeteiligungen auf, in denen histologisch ebenfalls IgG4-positive Plasmazellen vorliegen (> 10/HPF) oder radiologisch typische Veränderungen auffallen (s. ▶ **Tab. 14**) [750].

Bei der AIP Typ 2 lässt sich keine IgG4-Erhöhung nachweisen. Ein etablierter serologischer Marker existiert nicht. Histologisch zeichnet sie ein granulozytäres, intraduktales und/oder intralobuläres Infiltrat aus (sog. GEL, granulocytic epithelial lesions), i. d. R. ohne eine wesentliche Vermehrung von IgG4-positiven Plasmazellen [626]. Es besteht ein gehäuftes Auftreten chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, wohingegen andere Organbeteiligungen nicht gehäuft vorliegen [750].

Eine Alternative zu den komplexen ICDC stellen die Unifying-AIP-Diagnosekriterien (U-AIP-Kriterien) dar, die für eine einfache klinische Anwendung optimiert sind [752]. Die U-AIP-Kriterien wurden basierend auf allen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung weltweit vorliegenden Diagnosesystemen etabliert [752]. Die U-AIP-Kriterien können nicht zwischen verschiedenen Typen der AIP (Typ 1, Typ 2, AIP-NOS, Probable-AIP) unterscheiden. Sie scheinen jedoch eine ähnliche Sensitivität und Spezifität wie die ICDC aufzuweisen [752]. Auch die U-AIP-Kriterien bauen auf den 5 kardinalen Merkmalen auf, wenden jedoch deutlich vereinfachte Diagnosekriterien an. Die Wertigkeit der U-AIP muss in zukünftigen prospektiven Studien validiert werden.

Bei der Diagnose der AIP werden die Bedeutung der Antikörperdiagnostik und das Vorliegen von anderen autoimmunen Erkrankungen und Beschwerden unterschiedlich bewertet. In den U-AIP-Kriterien wurden autoimmune Erkrankungen und autoimmune klinische Parameter (bspw. Symptome eines Sjögren-Syndroms, rheumatoide Beschwerden) verankert. Dies stellt ein etabliertes Vorgehen bei der Diagnose anderer autoimmuner Erkrankungen dar. Die ICDC haben diese Parameter nicht berücksichtigt, obwohl andere autoimmune Erkrankungen [773–777] und das Sjögren-Syndrom [778, 779] regelmäßig bei Patienten mit AIP nachweisbar sind, und auch bei vorherigen Diagnosesystemen beinhaltet waren [773, 775]. In den ICDC werden weitere serologische autoimmune Marker (bspw. Serum IgG, verschiede-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 14** Kriterien für die Diagnose einer Autoimmunen Pankreatitis Typ 1 gemäß ICDC.

Kriterium	Level 1	Level 2
P Parenchymale Bildgebung	Typisch: Diffus vergrößertes Pankreas mit late enhancement (ggf. mit kapselartiger Randverstärkung)	Unklar: Herdförmig/fokale Vergrößerung des Pankreas mit late enhancement
D Duktale Bildgebung *in ERP/MRCP*	Lange (> 1/3 des Verlaufs) oder multiple Strikturen des Pankreasgangs ohne proximale Dilatation („duct narrowing“)	Segmentale/fokale Strikturen ohne nennenswerte proximale Dilatation (< 5 mm)
S Serologie	IgG4 > 2-fach erhöht	IgG4 1 bis 2-fach erhöht
OOI Andere Organbeteiligungen (OOI; „other organ involvement“)	a) oder b) müssen zutreffen a) mindestens 3 der folgenden histologischen Hinweise in anderem Organen: ▪ Lymphoplasmazelluläres Infiltrat und Fibrose ohne Granulozyten-Infiltration ▪ Storiforme Fibrose ▪ Obliterierende Phlebitis ▪ > 10 IgG4-positiven Plasmazellen pro HPF* b) mindestens eines dieser radiologischen Kriterien: ▪ Segmentale/multiple proximale Gallengangstrikturen ▪ Retroperitoneale Fibrose	a) oder b) müssen zutreffen a) Lymphoplasmarzelluläres Infiltrat ohne Granulozyten-Infiltration und über 10 IgG4-positiven Plasmazellen pro HPF* in extrapankreatischen Organen oder endoskopischer Papillen-Biopsie b) Nachweis mindestens eines der folgenden Kriterien aus radiologischer oder körperlicher Untersuchung: ▪ Symmetrisch vergrößerte Speicheldrüsen ▪ Nierenbeteiligung
H Histologie	Mindestens 3 der folgenden histologischen Kriterien erfüllt: ▪ periduktales, lymphoplasmazelluläres Infiltrat ohne Granulozyten-Infiltration ▪ Storiforme Fibrose ▪ Obliterierende Phlebitis ▪ > 10 IgG4-positive Plasmazellen pro HPF*	Mindestens 2 der folgenden histologischen Kriterien erfüllt: ▪ periduktales, lymphoplasmazelluläres Infiltrat ohne Granulozyten-Infiltration ▪ Storiforme Fibrose ▪ Obliterierende Phlebitis ▪ > 10 IgG4-positive Plasmazellen pro HPF*
Rt Ansprechen auf Steroide	Radiologisch nachweisbares, schnelles Ansprechen (≤ 2 Wochen) auf einen Therapieversuch mit Steroiden	

* HPF = high power field (40x Mikroskopobjektiv, ca. 400-fache Vergrößerung).

▶ **Tab. 15** Diagnosestellung der Autoimmunen Pankreatitis Typ 1 gemäß ICDC.

	Ausgangsverdacht durch	Bildgebung (P)	Weitere Evidenz
Definitiv	Histologie (H)	Level 1/2	Level 1 H
	Bildgebung (P)	Level 1	Ein weiteres Level 1 oder 2-Kriterium (außer D)
		Level 2	Level 1 S/OOI + Rt oder Level 1 D + Level 2 S/OOI/H + Rt
	Ansprechen auf Steroide (Rt)	Level 2	Level 1 S/OOI + Rt oder Level 1 D + Level 2 S/OOI/H + Rt
Wahrscheinlich		Level 2	Level 2 S/OOI/H + Rt

ne Autoantikörper wie ANA, Anti-Carboanhydrase II, Lactoferrin, Anti-Plasminogen-binding-Peptid) wegen ihrer geringen Spezifität nicht berücksichtigt [780]. Dieses Vorgehen vernachlässigt ebenfalls zahlreiche klinische Fallserien aus Japan und Europa [767, 773, 776, 777, 779, 781–786] und die Erfahrung vorheriger Diagnosesysteme aus Japan [775], Korea [787] und Italien [773].

16.1.4. EMPFEHLUNG

Bildmorphologische Kriterien für das Vorliegen einer AIP sind eine fokale Vergrößerung eines Pankreasabschnitts oder eine diffuse Vergrößerung des Pankreasparenchyms mit typischen Veränderungen in der Kontrastmittelverteilung sowie Veränderungen des Ductus pancreaticus wie solitäre oder multiple Strikturen ohne vorgeschaltete Gangerweiterung. Weitere

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 16** Kriterien für die Diagnose einer Autoimmunen Pankreatitis Typ 2 gemäß ICDC.

Kriterium	Level 1	Level 2
P Parenchymale Bildgebung	Typisch: Diffus vergrößertes Pankreas mit late enhancement (ggf. mit kapselartiger Randverstärkung)	Unklar: Herdförmig/fokale Vergrößerung des Pankreas mit late enhancement
D Duktale Bildgebung *in ERP/MRCP*	Lange (> 1/3 des Verlaufs) oder multiple Strikturen des Pankreasgangs ohne proximale Dilatation („duct narrowing“)	Segmentale/fokale Strikturen ohne nennenswerte proximale Dilatation (< 5 mm)
OOI Andere Organbeteiligungen (OOI; „other organ involvement“)	–	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
H Histologie	Beide Kriterien: ▪ Granulozytäre, epitheliale Läsionen mit/ohne granulozytärem Azinusinfiltrat ▪ Maximal10 IgG4-positive Plasmazellen pro HPF*	Beide Kriterien ▪ Granulozytäres und lymphoplasmatisches Azinusinfiltrat ▪ Maximal 10 IgG4-positive Plasmazellen pro HPF*
Rt Ansprechen auf Steroide	Radiologisch nachweisbares, schnelles Ansprechen (≤ 2 Wochen) auf einen Therapieversuch mit Steroiden	

* HPF = high power field (40x Mikroskopobjektiv, ca. 400-fache Vergrößerung).

▶ **Tab. 17** Diagnosestellung der Autoimmunen Pankreatitis Typ 2 gemäß ICDC.

	Bildgebung (P)	Weitere Evidenz
Definitiv	Level 1/2	Level 1 H oder Level 2 OOI + Level 2 H + Rt
Wahrscheinlich	Level 1/2	

charakteristische bildmorphologische Veränderungen des Parenchyms und des Gangsystems können bei Patienten mit AIP vorliegen. Diese Veränderungen sollten primär mittels MRT mit Kontrastmittel und/oder Endosonografie nachgewiesen werden.
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

Kommentar:

Bei Hinweisen auf das Vorliegen einer AIP sind als primäre Untersuchungsverfahren der abdominelle Ultraschall, die CT oder bevorzugt die MRT mit DWI (Diffusionsbildgebung) und die Endosonografie geeignet [750, 765, 788–792]. Diese Verfahren sind auch zur Verlaufskontrolle und zur Kontrolle des Therapieansprechens geeignet [750, 765, 788–792]. In Ausnahmefällen können auch andere diagnostische Möglichkeiten (PET-CT, ERCP) angewandt werden [750, 765, 788–793].

Die nachfolgenden Veränderungen des **Pankreasparenchyms** weisen auf das Vorliegen einer AIP hin [750, 765, 766, 788–796]:

a. Diffuse oder (multi-) fokale Vergrößerung des Pankreasparenchyms mit Verlust der lobulierten Organbegrenzung (sog. „sausage-sign“ des Pankreas).

b. Veränderungen in der MRT im Pankreasparenchym wie folgt:

i. Hypointenses AIP-Areal im Vergleich mit dem übrigen Pankreasparenchym in der nativen T1w

ii. KM-Anreicherung – fokal oder diffus – in der KM-Dynamik mit sog. „late enhancement“ in der spätvenösen Phase

iii. Diffusionsrestriktion in der DWI

c. Peripankreatische fibröse Kapsel oder ödematöse Rinne (sog. „peripancreatic-rim sign“) mit typischem hypointensen Randsaum in der nativen T1w und T2w.

d. Abgebrochen imponierender Pankreasschwanz (sog. „cut-tail sign“)

e. Eine Pankreasatrophie stellt den ausgebrannten Zustand der Erkrankung nach langer Laufzeit oder nach erfolgter immunsuppressiver Therapie dar. Die MRT-Morphologie (siehe b.) bleibt meist trotzdem erkennbar.

f. Typische bildmorphologische Zeichen einer akuten oder chronischen Pankreatitis (d. h. ödematöse Pankreasveränderungen, peripankreatische freie Flüssigkeit, Zysten, Kalzifikationen, Wall-off-Nekrosen) sind bei der AIP eher selten.

Die nachfolgenden Veränderungen des **Pankreasgangsystems** weisen auf das Vorliegen einer AIP hin [750, 765, 766, 788–796]:

a. Langstreckige (typischerweise ≥ 1/3) oder multifokale Beteiligung des Pankreashauptgangs mit bildmorphologischer Verengung oder Verschwinden der Gangstruktur ohne gleichzeitige proximale Gangerweiterung oder zusätzliche Zeichen der obstruktiven Pankreatitis.

b. Skip lesions mit ≥ 2 betroffenen Abschnitten des Pankreashauptgangs, die durch normale Abschnitte des Pankreashauptgangs getrennt werden.

c. Abgang von Pankreasseitästen aus einem verengten Abschnitt des Pankreashauptgangs.

d. „Duct-penetrating sign“, d. h. nachweisbarer Pankreas- und/oder Gallengang in einem fokalen Pankreastumor.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

e. „Icicle sign“, d. h. eine langsam zunehmende Verengung des Pankreashauptgangs proximal einer fokalen Pankreasvergrößerung.

Das Pankreas kann bei Patienten mit AIP in den durchgeführten Schnittbilduntersuchungen auch vollständig unauffällig sein [752, 765–767]. Eine peripankreatische Gefäßbeteiligung bis hin zur Gefäßokklusion kann bei Patienten mit AIP auftreten [766, 796].

16.1.5. EMPFEHLUNG

Die definitive Diagnose einer AIP Typ 1 ist durch das Vorliegen klar festgelegter klinischer Merkmale oder durch eine Kombination dieser Merkmale zusammen mit dem Ansprechen auf eine Steroidmedikation möglich. Bei Verdacht auf eine AIP Typ 2 sollte eine histologische Sicherung erfolgen.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Nach den ICDC-Kriterien kann eine Typ-1-AIP beim Vorliegen typischer Imaging- bzw. klinischer Kriterien auch ohne Histologie sicher diagnostiziert werden; Biopsien aus der Ampulla zur Durchführung einer IgG4-Immunfärbung können als Level-2-diagnostisches Kriterium in den diagnostischen Algorithmus miteinbezogen werden [750, 771]. Eine Typ-2-AIP kann allerdings nur mittels Histologie sicher diagnostiziert werden [750]. Die histologischen Kriterien für die Diagnose wurden am Resektat validiert [626], sie können aber auch in Stanzbiopsien verwendet werden [797]. Abhängig vom gewählten Nadeldurchmesser (19 G, 20 G, 22 G) und der Nadelkonfiguration kann eine EUS-geführte FNB hilfreich für die Diagnose der AIP sein, wenn genug Gewebe (mind. 1 Hauptgesichtsfeld) entnommen wird [798–800]. In Fällen mit dringendem V. a. AIP (i. d. R. Typ 1) mit passender Bildgebung und Serologie und nach negativer EUS-FNA kann unter engmaschigen klinischen Kontrollen eine Steroidtherapie (steroid trial) zur Bestätigung durchgeführt werden [801].

16.2. Therapie der autoimmunen Pankreatitis

16.2.1. EMPFEHLUNG

Zur Behandlung der AIP sollte bei allen symptomatischen Patienten eine Therapie mit Kortikosteroiden durchgeführt werden. Eine Erhaltungstherapie mit niedrig-dosierten Kortikosteroiden sollte bei AIP Typ 1 wegen der hohen Rezidivrate erfolgen.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Bei Therapieversagen oder Kontraindikationen gegen eine Kortikosteroidtherapie kann bei AIP Typ 1 die Therapie mit anti-CD20-Antikörpern erfolgen.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

16.2.2. EMPFEHLUNG

Das Therapieansprechen auf eine immunsuppressive Behandlung soll 4 bis 6 Wochen nach Therapiebeginn bildgebend und laborchemisch evaluiert werden. Bei Nichtansprechen soll die Differenzialdiagnose eines Pankreaskarzinoms erneut ausgeschlossen werden.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Gemeinsamer Kommentar 16.2.1. und 16.2.2.:

Die Gewichts-adaptierte Therapie mit Kortikosteroiden (0,6–0,8 mg/kg/KG; typischerweise 30–40 mg absolut) sollte zur Remissionsinduktion für 4 Wochen durchgeführt werden, gefolgt von einem Ausschleichen um 5 mg pro Woche. Es sollte mindestens 12 Wochen behandelt werden. In Einzelfällen mit besonders aggressivem Verkauf (Multiorganbefall, initial hohe IgG4-Serumspiegel) kann eine erhöhte Dosis zur Remissionsinduktion notwendig sein, während z. B. bei älteren Patienten mit Komorbiditäten eine reduzierte Dosis ausreichend sein kann. So konnten in einer retrospektiven Studie vergleichbare Effizienzen für 10–20 mg/Tag vs. 30 mg/Tag vs. 40–60 mg/Tag nachgewiesen werden [802]. Trotzdem sollte eine Induktionstherapie unter 20 mg/Tag nicht generell empfohlen werden [754, 802]. Die Therapieindikation bei der AIP leitet sich primär aus den Symptomen ab, wobei Verschlussikterus, Bauchschmerzen sowie die Beteiligung extra-pankreatischer Organe als Leitsymptome gelten. Aber auch asymptomatische Patienten können eine Therapie benötigen z. B. zur Differenzialdiagnose einer Pankreasraumforderung [768] oder bei persistierend erhöhten Leberwerten im Falle einer begleitenden Autoimmuncholangitis (IRC) [754]. Langzeitdaten zur AIP sind derzeit beschränkt auf wenige Kohortenstudien. Diabetes wird in 19 %–67 % der Patienten bei Diagnose und eine exokrine Insuffizienz bei 36–85 % der Patienten beschrieben [803–805]. Eine Arbeit zum Langzeitüberleben zeigte ähnliche Zahlen verglichen mit der nicht erkrankten US-Bevölkerung mit einem spezifischen Überleben von 91 % bzw. 72 % nach 5 bzw. 10 Jahren. Ziel der Behandlung ist immer die Unterdrückung der Inflammation, um so die Erkrankung nicht aktiv zu halten. Kortikosteroide bleiben die effizienteste Therapie in der Erstlinie mit Ansprechraten zwischen 97–100 % einhergehend mit einem signifikanten Abfall der IgG4-Serumspiegel [802, 806–811]. Eine internationale Multicenter-Studie zur AIP wies Ansprechraten von 99,6 % bei der Typ-1-AIP (n = 684) und 92,3 % bei der Typ-2-AIP (n = 52) nach [812]. Diese hohen Ansprechraten etablierten das „Ansprechen auf Steroide“ als Diagnosekriterium, das in die verschiedenen existierenden Diagnoseklassifikationen aufgenommen wurde [750, 752]. Die hohen und meist schnellen Ansprechraten erlauben daher auch eine primäre Steroidtherapie ohne biliäres Stenting im Falle des Verschlussikterus, um eine Cholangitis zu vermeiden, wobei es meist innerhalb von 15–21 Tagen zur Normalisierung der Leberwerte kommt [806, 813–815]. Das mögliche Vorliegen einer malignen Erkrankung (Pankreaskarzinom, Gallengangkarzinom, u. a.) muss jedoch vor Therapieeinleitung unbedingt berücksichtigt und ggfs. ausgeschlossen werden [750, 752]. Bei Nichtansprechen der immunsuppressiven Therapie soll die Differenzialdiagnose einer malignen Erkrankung erneut ausgeschlossen werden. Da Pankreas- und Gallengangskarzinome die gefährlichere und gleichzeitig häufigere Differenzialdiagnose darstellen, wurde diese Empfehlung aufgewertet.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Außerdem reduziert die eingeleitete Steroidtherapie die auftretenden Komplikationen im zeitlichen Verlauf [754, 807, 810, 816–818]. Die Therapieindikation zur Prävention einer endokrinen oder exokrinen Insuffizienz sollte individuell entschieden werden, da hierzu widersprüchliche Daten existieren. Während in einigen retrospektiven Kohortenstudien keine Korrelation zwischen Steroiderhaltungstherapie und der Pankreasfunktion nachgewiesen werden konnte [803], fanden sich dagegen in einer japanischen sowie einer europäischen Kohorte sehr wohl Verbesserungen der exokrinen und endokrinen Funktion unter Steroidtherapie [755, 756, 819]. Spontanremissionen sind bei asymptomatischen Patienten in 10–25 % der Fälle beschrieben, sodass eine abwartende Verlaufskontrolle, sofern kein Karzinomverdacht besteht, vertretbar ist [804, 809, 812, 816, 818, 820]. Rezidive können ebenfalls sicher mit Steroiden behandelt werden, wobei die Rezidivrate in den verschiedenen Kohorten bei über 50 % liegt [754, 808, 810, 821, 822]. Patienten mit AIP Typ 2 scheinen seltener zu rezidivieren. Rezidive der Typ-2-AIP können wiederholt mit Steroiden behandelt werden. Die mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CEDE) assoziierte Typ 2 sollte gemäß der zugrunde liegenden CEDE behandelt werden, wo Thiopurine eine zentrale Rolle in der Erstlinie spielen. Weitere Therapieempfehlungen können aufgrund fehlender Evidenz nicht gemacht werden.

Daher gelten die folgenden Empfehlungen für die IgG4-assoziierte Typ-1-AIP: Vor allem die (i) diffuse Vergrößerung der Bauchspeicheldrüse, (ii) hohe IgG4-Spiegel vor Therapie (> 4-fach obere Norm), (iii) persistierende hohe IgG4-Spiegel nach Therapie, (iv) proximaler Gallenwegsbefall und (v) extra-pankreatischer Befall (> 2 Organe) zeigen eine erhöhte Rezidivrate. Patienten mit Multi-Organbefall haben im Mittel signifikant höhere Spiegel als Patienten mit nur einem betroffenen Organ (699 mg/dl vs. 233 mg/dl) und stellen damit eine Hochrisikopopulation dar [820, 823]. Daten verschiedener Arbeitsgruppen u. a. aus dem asiatischen Raum, aber auch aus dem anglo-amerikanischen/europäischen Raum legen eine Steroiderhaltungstherapie für mind. 3 Jahre bei guter Toleranz zur Reduktion der Rezidivraten nahe [809, 810, 821, 824]. Eine randomisiert kontrollierte Arbeit verglich hierzu eine Erhaltungstherapie mit 5–7,5 mg/d mg vs. dem reinem Steroidstoß für 4 Wochen gefolgt von Steroidtapering, wobei hier 23 % vs. 57 % der Pateinten einen Rückfall erlitten. Nebenwirkungen traten keine auf [824]. Definitiv sollten daher Patienten mit Multi-Organbefall, stark erhöhten IgG4-Spiegeln und stattgehabtem Rezidiv einer Erhaltungstherapie zugeführt werden. Die induzierte Remission einer Therapie wird nach den folgenden Kriterien definiert und nach 6 Monaten erhoben: (i) > 50 % Abfall der IgG4-Serumspiegel, (ii) Kortikosteroide auf < 10 mg/Tag reduziert, sowie kein klinisches Rezidiv. Steroid-abhängige Verläufe bzw. Unverträglichkeiten bedürfen einer immunmodulatorischen Therapie. Trotz fehlender guter Evidenz sind Thiopurine (Azathioprine, 6-Mercaptopurine), Mycophenolate und Methotrexate die am häufigsten verwendeten Immunmodulatoren, die Steroid-sparend eingesetzt werden. Eine internationale retrospektive Studie wies jedoch keinen Vorteil für Patienten, die mit Steroiden plus Thiopurinen gegenüber Patienten, die nur mit Steroiden behandelt wurden, nach [809]. Hinzu kommen die Spätfolgen dieser Substanzen. Gute Evidenz gibt es zwischenzeitlich für die Gabe des Anti-CD20, B-Zell-depletierenden Antikörpers Rituxmab. Die zentrale Rolle von CD20-positiven B-Zellen, im Speziellen der bei IgG4-assoziierten Erkrankungen klonal vermehrten Plasmablasten, unterstreicht die pathophysiologische Rationale des Einsatzes von Rituximab in der Zweitlinientherapie [825]. Eine große retrospektive Kohortenstudie mit 162 Typ-1-AIP-Patienten erbrachte bei der Rezidivtherapie für Immunmodulatoren (Azathioprin, n = 19, Methotrexate, n = 2) eine Effizienzrate (mittlerer Beobachtungszeitraum 20 Monate) von 67 % verglichen mit 94 % für Rituximab (16 von 17) [822]. Die Progressrate zur chronischen Pankreatitis war in beiden Armen allerdings gleich [822]. In einer prospektiven Pilotstudie mit 30 Patienten war das Therapieansprechen auf Rituximab nach 6 Monaten ebenfalls bei 97 %. 77 % der Patienten erreichten sogar den primären Endpunkt definiert als (i) Abfall des für IgG4-Erkrankungen definierten Responder-Index um ≥ 2 Punkte, (ii) keine Krankheitsaktivität bis 6 Monate nach Therapie und (iii) keine Steroidtherapie nach 2 und 6 Monaten [826]. Verschiedene Applikationsregime sind für Rituximab beschrieben. Einige Arbeiten verwenden 375 mg/m^{2}KOF wöchentlich für insgesamt viermal oder zweimal eine Absolutdosis von 1000 mg mit einem Abstand von 15 Tagen. In den beiden größten Studien wurde letzteres Regime verwendet, weswegen dieses auch aus Gründen der Praktikabilität bevorzugt werden sollte [822, 826]. Hepatitis-Screening, HIV-Testung sowie Quantiferon-Test sind obligat. Eine zusätzliche Gabe von Cotrimoxacol zur Prävention von Infektionen inkl. Pneumocystis jirovecii pneumonia ist empfehlenswert [827].

16.2.3. EMPFEHLUNG

Eine chirurgische Intervention soll bei Patienten mit AIP durchgeführt werden, wenn das Vorliegen eines Pankreas- oder Gallengangskarzinoms nicht ausgeschlossen werden kann.

Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Eine chirurgische Intervention bei Patienten mit AIP sollte ebenfalls durchgeführt werden, wenn operationsbedürftige Komplikationen einer chronischen Pankreatitis vorliegen, die kein Ansprechen auf immunsuppressive Therapie gezeigt haben.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Die Diagnose einer AIP stellt oftmals eine klinische Herausforderung dar. Die klinische Unterscheidung einer AIP von einem Pankreaskarzinom kann sehr schwierig sein, und auch die Durchführung einer Biopsie des betroffenen Pankreasareals erbringt nicht immer eine klare histologische Sicherung der Diagnose [750]. Chirurgische Interventionen werden aus diesem Grund bei Patienten mit AIP regelmäßig durchgeführt [828, 829]. In einer retrospektiven Auswertung von 274 Patienten, die einer chirurgischen Pankreasintervention aufgrund von Hinweisen auf ein Pankreaskarzinom unterzogen wurden, fand sich in 2,6 % eine autoimmune Pankreatitis [829]. Typische operationsbedürftige Komplikationen einer AIP, die sich durch eine immunsuppressive Therapie nicht beheben lassen oder durch eine immunsuppressive

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Therapie nur unverhältnismäßig risikobehaftet behandeln lassen, sollen gemäß den vorliegenden Empfehlungen bei der nicht autoimmunen Pankreatitis behandelt werden [830].

16.3. Verlaufskontrolle bei autoimmuner Pankreatitis

16.3.1. EMPFEHLUNG

Die Langzeitnachsorge der AIP sollte analog zur Empfehlung für die chronische Pankreatitis erfolgen.
Empfehlungsgrad B, Evidenzlevel 3, Konsens

Kommentar:

Die langfristige Prognose der AIP ist aktuell unklar, da Untersuchungen mit einer Beobachtung von Patienten über mehrere Jahrzehnte noch nicht vorliegen. Die Rückfallrate bei AIP liegt in Studien bei über 30 % [754]. Ein extrapankreatischer Erkrankungsbefall wird bei über 50 % der Fälle beschrieben [754]. Das Auftreten einer exokrinen Insuffizienz mit einhergehender Mangelsituation für Vitamine und Spurenelemente ist bei AIP bekannt und wird in Japan in einer nationalen Umfrage bei über 80 % der Patienten beschrieben [830, 831], und das Risiko für Knochenstoffwechselstörungen wird mit stattgehabter chirurgischer Pankreasresektion und Kortisontherapie weiter erhöht [830, 832]. Kalzifikationen mit Pankreasgangsteinen sind bei bis zu 40 % der Patienten mit AIP beschrieben [833, 834]. Die AIP geht zudem möglicherweise mit einem erhöhten Malignitätsrisiko einher [760, 803, 835–841]. In 4 Studien bei Patienten mit IgG4-assoziierter Erkrankung war die Inzidenz von malignen Erkrankungen im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung signifikant erhöht [835, 842–844], in einer Studie wurde dies nicht beobachtet [838]. Bei Patienten mit AIP wurde in 2 Studien ein erhöhtes Risiko für verschiedene Krebsarten nachgewiesen [760, 841], in einer anderen Studie wurde dies nicht bestätigt [837]. Das in einer Studie beobachtete hohe Risiko des Auftretens einer malignen Erkrankung im ersten Jahr nach Diagnose einer AIP und das Ausbleiben eines Rezidivs der Erkrankung nach erfolgreicher Krebsbehandlung legt nahe, dass die AIP bei einigen Patienten ein paraneoplastisches Syndrom darstellt [841]. Eine weitere Untersuchung an 115 Patienten mit Typ-1-AIP kam zu einem vergleichbaren Ergebnis [845]. In dieser Analyse wurde bei 11 % der Patienten kurz vor oder nach der Diagnose der AIP eine bösartige Erkrankung diagnostiziert, und das Risiko für eine maligne Erkrankung war gegenüber der nationalen Bevölkerungsstatistik signifikant erhöht [845]. Diese Studienergebnisse unterliegen jedoch gegenwärtig möglicherweise einem Bias, da Patienten mit IgG4-assoziierter Erkrankung und autoimmuner Pankreatitis in Studien vermutlich genauer charakterisiert werden. Die hohe Rückfallrate [752, 756, 773, 803, 804, 807, 846–848], der häufig vorliegende extrapankreatische Erkrankungsbefall [752, 756, 773, 803, 804, 807, 846–848] und die beobachteten Folgezustände mit exokriner [752, 756, 773, 803, 804, 807, 846–848] und endokriner Insuffizienz [752, 756, 773, 803, 804, 807, 846–849] beeinträchtigen möglicherweise die langfristige Erkrankungsprognose von Patienten mit AIP. Die bekannten Folgezustände und die insgesamt noch unklare Datenlage hinsichtlich der langfristigen Erkrankungsprognose legen eine regelmäßige und lebenslange Überwachung von Patienten mit AIP nahe. Der M-ANNHEIM-AIP-Activity-Score stellt ein Instrument mit einem Punktescoring dar, mit dem klinische Verläufe bei Patienten mit AIP überwacht und vergleichend beschrieben werden können [753]. Der Score bietet zudem die Möglichkeit, das Rückfallrisiko eines Patienten abzuschätzen [753]. Der Score muss jedoch in zukünftigen Studien weiter validiert werden.

16.3.2. EMPFEHLUNG

Bei Vorliegen einer AIP Typ 1 sollte nach extrapankreatischen Manifestationen einer IgG4-assoziierten Erkrankung gesucht werden.
Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, Konsens

Kommentar:

Bei der autoimmunen Pankreatitis Typ 1 werden (wie unter 8.1 beschrieben) extrapankreatische Manifestationen beobachtet, die im Rahmen der klinischen Aufarbeitung als solche charakterisiert werden müssen. Bei der autoimmunen Pankreatitis Typ 2 besteht eine Assoziation zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen [750, 804, 848, 850–852]. In der ICDC-Leitlinie von 2011 wird angegeben, dass bis zu 30 % der Patienten mit einer autoimmunen Pankreatitis Typ 2 an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung leiden, jedoch werden in der Literatur auch höhere Häufigkeitsraten angegeben [750, 804, 848, 850–852]. In weiteren kleineren Fallserien werden Assoziationen zu allergischen und dermatologischen Erkrankungen beschrieben (allergische Rhinitis, Asthma, Xanthomatosen), wobei hier eine abschließende Beurteilung der Assoziation als auch deren Relevanz noch nicht möglich ist. In den U-AIP-Kriterien wurde das Vorliegen von autoimmunen Erkrankungen und weiterer autoimmuner klinischer Parameter (bspw. Symptome eines Sjögren-Syndroms, rheumatoide Beschwerden) als Merkmale zur Diagnose der AIP verankert [752]. Die ICDC haben diese Parameter nicht berücksichtigt, obwohl andere autoimmune Erkrankungen [773–777] und das Sjögren-Syndrom [778, 779] regelmäßig bei Patienten mit AIP nachweisbar sind und auch bei vorherigen Diagnosesystemen der AIP beinhaltet waren [773, 775]. In zukünftigen Untersuchungen sollte eine mögliche Assoziation der AIP mit anderen Erkrankungen analysiert werden.

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

- **Tab. 1** Mitglieder der Leitliniengruppe.
- **Tab. 2** Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence.
- **Tab. 3** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.
- **Tab. 4** Einteilung der Konsensstärke.
- **Tab. 5** Definition des Schweregrads gemäß der revidierten Atlanta-Klassifikation [59] (RAC) mit zugehöriger Letalität nach [70].
- **Tab. 6** Definition des Schweregrads gemäß der Determinanten-basierten Klassifikation [60] (DBC) mit zugehöriger Letalität nach [70].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 7** Tabellarische Gegenüberstellung einiger ausgewählter Scoring-Systeme zur Vorhersage einer schweren Pankreatitis.

▶ **Tab. 8** Festlegung des Systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

▶ **Tab. 9** Festlegung des Organversagens gemäß modifiziertem Marshall-Score [61].

▶ **Tab. 10** Ursachen der exokrinen Pankreasinsuffizienz.

▶ **Tab. 11** Vergleich der diagnostischen Leistungsfähigkeiten bildgebender Verfahren bei CP.

▶ **Tab. 12** Übersicht über Klassifikationssysteme für die chronische Pankreatitis.

▶ **Tab. 13** EUS-Kriterien der Rosemont-Klassifikation.

▶ **Tab. 14** Kriterien für die Diagnose einer Autoimmunen Pankreatitis Typ 1 gemäß ICDC.

▶ **Tab. 15** Diagnosestellung der Autoimmunen Pankreatitis Typ 1 gemäß ICDC.

▶ **Tab. 16** Kriterien für die Diagnose einer Autoimmunen Pankreatitis Typ 2 gemäß ICDC.

▶ **Tab. 17** Diagnosestellung der Autoimmunen Pankreatitis Typ 2 gemäß ICDC.

▶ **Abb. 1** Zusammenfassung relevanter Studien zu vorteilhafter und nachteiliger initialer Flüssigkeitssubstitution (modifiziert nach Huber et al. [144]).

Interessenkonflikt

Die Übersicht über die Interessenkonflikte der Autorinnen und Autoren sind im Leitlinienreport veröffentlicht.

Literatur

[1] Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C et al. S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). Z Gastroenterol 2012; 50: 1176–1224

[2] Working Group IAPAPAAPG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology 2013; 13: e1–e15

[3] Whitcomb DC, Shimosegawa T, Chari ST et al. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. Pancreatology 2018. doi:10.1016/j.pan.2018.05.008

[4] Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J 2020; 8: 637–666

[5] OCEBM Levels of Evidence Working Group = Jeremy Howick ICJLL, Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson. OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford Levels of Evidence 2". 2011

[6] Peery AF, Crockett SD, Murphy CC et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. Gastroenterology 2019; 156: 254–272 e211

[7] Oskarsson V, Hosseini S, Discacciati A et al. Rising incidence of acute pancreatitis in Sweden: National estimates and trends between 1990 and 2013. United European Gastroenterol J 2020. doi:10.1177/2050640620913737

[8] Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG et al. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. Gut 2019; 68: 1044–1051

[9] Guda NM, Muddana V, Whitcomb DC et al. Recurrent Acute Pancreatitis: International State-of-the-Science Conference With Recommendations. Pancreas 2018; 47: 653–666

[10] Khurana V, Ganguly I. Recurrent acute pancreatitis. Jop 2014; 15: 413–426

[11] Parniczky A, Abu-El-Haija M, Husain S et al. EPC/HPSG evidence-based guidelines for the management of pediatric pancreatitis. Pancreatology 2018; 18: 146–160

[12] Mariani A. Chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia: is it a benign anomaly or a disease? In Jop. Italy 2010; 11: 95–98

[13] Di Leo M, Petrone MC, Zuppardo RA et al. Pancreatic morpho-functional imaging as a diagnostic approach for chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia. Dig Liver Dis 2016; 48: 1330–1335

[14] Amodio A, De Marchi G, Granato A et al. Chronic Asymptomatic Pancreatic Hyperenzymemia: A Long-term Follow-up. Pancreas 2019; 48: 544–547

[15] Weiss FU, Schurmann C, Guenther A et al. Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status and blood group B are associated with elevated serum lipase activity in asymptomatic subjects, and an increased risk for chronic pancreatitis: a genetic association study. Gut 2015; 64: 646–656

[16] Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. Lancet (London, England) 2015; 386: 85–96

[17] Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? In Pancreas. United States 2002: 411–412

[18] Rünzi M, Saluja A, Lerch MM et al. Early ductal decompression prevents the progression of biliary pancreatitis: an experimental study in the opossum. Gastroenterology 1993; 105: 157–164

[19] Weiss FU, Laemmerhirt F, Lerch MM. Etiology and Risk Factors of Acute and Chronic Pancreatitis. Visc Med 2019; 35: 73–81

[20] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62: 102–111

[21] Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. JAMA Intern Med 2016; 176: 1834–1842

[22] Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. N Engl J Med 2019; 381: 531–542

[23] Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – updated June 2014. Endoscopy 2014; 46: 799–815

[24] Aktas H, de Ridder L, Haringsma J et al. Complications of single-balloon enteroscopy: a prospective evaluation of 166 procedures. Endoscopy 2010; 42: 365–368

[25] Aktas H, Mensink PB, Haringsma J et al. Low incidence of hyperamylasemia after proximal double-balloon enteroscopy: has the insertion technique improved? Endoscopy 2009; 41: 670–673

[26] Tian G, Ye Z, Zhao Q et al. Complication incidence of EUS-guided pancreas biopsy: A systematic review and meta-analysis of 11 thousand population from 78 cohort studies. Asian journal of surgery 2020; 43: 1049–1055

[27] Sun X, Huang X, Zhao R et al. Meta-analysis: Tobacco smoking may enhance the risk of acute pancreatitis. Pancreatology 2015; 15: 286–294

[28] Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg Å, Orsini N et al. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. Gut 2012; 61: 262–267

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[29] Yang L, He Z, Tang X et al. Type 2 diabetes mellitus and the risk of acute pancreatitis: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013; 25: 225–231

[30] Oskarsson V, Sadr-Azodi O, Orsini N et al. High dietary glycemic load increases the risk of non-gallstone-related acute pancreatitis: a prospective cohort study. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 676–682

[31] Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM et al. Drug induced pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010; 24: 143–155

[32] Badalov N, Baradarian R, Iswara K et al. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 648–661; quiz 644

[33] Teich N, Mohl W, Bokemeyer B et al. Azathioprine-induced Acute Pancreatitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases–A Prospective Study on Incidence and Severity. J Crohns Colitis 2016; 10: 61–68

[34] Teich N, Bruns T, Stallmach A. Letter: predicting azathioprine-associated pancreatitis in IBD-phenotype or genotype? Aliment Pharmacol Ther 2018; 47: 1042–1043

[35] George J, Bajaj D, Sankaramangalam K et al. Incidence of pancreatitis with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in advanced cancers: A systematic review and meta-analysis. Pancreatology 2019; 19: 587–594

[36] Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. Diabetes Res Clin Pract 2012; 98: 271–284

[37] Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM et al. Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial. Diabetes Care 2017; 40: 966–972

[38] Azoulay L, Filion KB, Platt RW et al. Association Between Incretin-Based Drugs and the Risk of Acute Pancreatitis. JAMA Intern Med 2016; 176: 1464–1473

[39] Chen S, Zhao E, Li W et al. Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitor drugs and risk of acute pancreatitis: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2017; 96: e8952

[40] Roshanov PS, Dennis BB. Incretin-based therapies are associated with acute pancreatitis: Meta-analysis of large randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract 2015; 110: e13–e17

[41] Monami M, Dicembrini I, Martelli D et al. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. Curr Med Res Opin 2011; 27 (Suppl. 3): 57–64

[42] Rawla P, Bandaru SS, Vellipuram AR. Review of Infectious Etiology of Acute Pancreatitis. Gastroenterology Res 2017; 10: 153–158

[43] Lai SW, Lin CL, Liao KF et al. Increased risk of acute pancreatitis following pneumococcal pneumonia: a nationwide cohort study. Int J Clin Pract 2015; 69: 611–617

[44] Chen YT, Su JS, Tseng CW et al. Inflammatory bowel disease on the risk of acute pancreatitis: A population-based cohort study. J Gastroenterol Hepatol 2016; 31: 782–787

[45] Haffar S, Bazerbachi F, Prokop L et al. Frequency and prognosis of acute pancreatitis associated with fulminant or non-fulminant acute hepatitis A: A systematic review. Pancreatology 2017; 17: 166–175

[46] Panic N, Mihajlovic S, Vujasinovic M et al. Pancreatitis Associated with Viral Hepatitis: Systematic Review. Journal of clinical medicine 2020; 9: 3309

[47] Oskarsson V, Sadr-Azodi O, Orsini N et al. Vegetables, fruit and risk of non-gallstone-related acute pancreatitis: a population-based prospective cohort study. Gut 2013; 62: 1187–1192

[48] Oskarsson V, Orsini N, Sadr-Azodi O et al. Fish consumption and risk of non-gallstone-related acute pancreatitis: a prospective cohort study. Am J Clin Nutr 2015; 101: 72–78

[49] Phillip V, Huber W, Hagemes F et al. Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 995–1000.e1003

[50] Lankisch PG, Karimi M, Bruns A et al. Temporal trends in incidence and severity of acute pancreatitis in Lüneburg County, Germany: a population-based study. Pancreatology 2009; 9: 420–426

[51] Yadav D, Timmons L, Benson JT et al. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. Am J Gastroenterol 2011; 106: 2192–2199

[52] Roberts SE, Morrison-Rees S, John A et al. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. Pancreatology 2017; 17: 155–165

[53] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of Acute pancreatitis-2012: Revision of the Atlanta Classification and Definitions by International Consensus. Gut 2013; 62: 102–111

[54] [Anonym]. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology 2013; 13: e1–e15

[55] Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. Can J Surg 2016; 59: 128–140

[56] Crockett SD, Wani S, Gardner TB et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. Gastroenterology 2018; 154: 1096–1101

[57] Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Lehnick D. Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. Gut 1999; 44: 542–544

[58] Wan J, Ouyang Y, Yu C et al. Comparison of EUS with MRCP in idiopathic acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2018; 87: 1180–1188.e1189

[59] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62: 102–111

[60] Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. Ann Surg 2012; 256: 875–880

[61] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995; 23: 1638–1652

[62] Vege SS, Gardner TB, Chari ST et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include “moderately severe acute pancreatitis”. Am J Gastroenterol 2009; 104: 710–715

[63] Kadiyala V, Suleiman SL, McNabb-Baltar J et al. The Atlanta Classification, Revised Atlanta Classification, and Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis: Which Is Best at Stratifying Outcomes? Pancreas 2016; 45: 510–515

[64] Bansal SS, Hodson J, Sutcliffe RS et al. Performance of the revised Atlanta and determinant-based classifications for severity in acute pancreatitis. Br J Surg 2016; 103: 427–433

[65] Lytras D, Manes K, Triantopoulou C et al. Persistent early organ failure: defining the high-risk group of patients with severe acute pancreatitis? Pancreas 2008; 36: 249–254

[66] Guo Q, Li M, Chen Y et al. Determinant-based classification and revision of the Atlanta classification, which one should we choose to categorize acute pancreatitis? Pancreatology 2015; 15: 331–336

[67] Choi JH, Kim MH, Oh D et al. Clinical relevance of the revised Atlanta classification focusing on severity stratification system. Pancreatology 2014; 14: 324–329

[68] Huang J, Qu HP, Zheng YF et al. The revised Atlanta criteria 2012 altered the classification, severity assessment and management of acute pancreatitis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2016; 15: 310–315

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[69] Bakker OJ, van Santvoort H, Besselink MG et al. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotising pancreatitis? Gut 2013; 62: 1475–1480

[70] Sternby H, Bolado F, Canaval-Zuleta HJ et al. Determinants of Severity in Acute Pancreatitis: A Nation-wide Multicenter Prospective Cohort Study. Ann Surg 2019; 270: 348–355

[71] Mikolasevic I, Milic S, Orlic L et al. Metabolic syndrome and acute pancreatitis. Eur J Intern Med 2016; 32: 79–83

[72] Natu A, Stevens T, Kang L et al. Visceral Adiposity Predicts Severity of Acute Pancreatitis. Pancreas 2017; 46: 776–781

[73] Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H et al. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. Pancreatology 2006; 6: 279–285

[74] Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2015; 110: 1497–1503

[75] Lankisch PG, Assmus C, Pflichthofer D et al. Which etiology causes the most severe acute pancreatitis? Int J Pancreatol 1999; 26: 55–57

[76] Chen HZ, Ji L, Li L et al. Early prediction of infected pancreatic necrosis secondary to necrotizing pancreatitis. Medicine (Baltimore) 2017; 96: e7487

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

[78] Jin Z, Xu L, Wang X et al. Risk Factors for Worsening of Acute Pancreatitis in Patients Admitted with Mild Acute Pancreatitis. Med Sci Monit 2017; 23: 1026–1032

[79] Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. Gastroenterology 2012; 142: 1476–1482; quiz e1415-1476

[80] Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101: 1644–1655

[81] Kumar A, Chari ST, Vege SS. Can the time course of systemic inflammatory response syndrome score predict future organ failure in acute pancreatitis? Pancreas 2014; 43: 1101–1105

[82] Singh VK, Wu BU, Bollen TL et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 1247–1251

[83] Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ et al. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. Br J Surg 2006; 93: 738–744

[84] Bollen TL, Singh VK, Maurer R et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2012; 107: 612–619

[85] Peng T, Peng X, Huang M et al. Serum calcium as an indicator of persistent organ failure in acute pancreatitis. Am J Emerg Med 2017; 35: 978–982

[86] Koutroumpakis E, Wu BU, Bakker OJ et al. Admission Hematocrit and Rise in Blood Urea Nitrogen at 24h Outperform other Laboratory Markers in Predicting Persistent Organ Failure and Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis: A Post Hoc Analysis of Three Large Prospective Databases. Am J Gastroenterol 2015; 110: 1707–1716

[87] Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM et al. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013; 25: 784–789

[88] Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K et al. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 702–705; quiz 607

[89] Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J et al. Prognostic factors in acute pancreatitis. Gut 1984; 25: 1340–1346

[90] Wu BU, Johannes RS, Sun X et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. Gut 2008; 57: 1698–1703

[91] Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. Gut 2004; 53: 1340–1344

[92] Acevedo-Piedra NG, Moya-Hoyo N, Rey-Riveiro M et al. Validation of the determinant-based classification and revision of the Atlanta classification systems for acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 311–316

[93] Tee YS, Fang HY, Kuo IM et al. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis. Medicine (Baltimore) 2018; 97: e9654

[94] Wu BU, Batech M, Quezada M et al. Dynamic Measurement of Disease Activity in Acute Pancreatitis: The Pancreatitis Activity Scoring System. Am J Gastroenterol 2017; 112: 1144–1152

[95] Stirling AD, Moran NR, Kelly ME et al. The predictive value of C-reactive protein (CRP) in acute pancreatitis – is interval change in CRP an additional indicator of severity? HPB (Oxford) 2017; 19: 874–880

[96] Lee KJ, Kim HM, Choi JS et al. Comparison of Predictive Systems in Severe Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification. Pancreas 2016; 45: 46–50

[97] Modrau IS, Floyd AK, Thorlacius-Ussing O. The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1593–1597

[98] Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. Ann Surg 2007; 245: 745–754

[99] Levey AS, Levin A, Kellum JA. Definition and classification of kidney diseases. Am J Kidney Dis 2013; 61: 686–688

[100] Lu Q, Zhong Y, Wen X-r et al. Can contrast-enhanced ultrasound evaluate the severity of acute pancreatitis? Dig Dis Sci 2011; 56: 1578–1584

[101] Ripollés T, Martínez MJ, López E et al. Contrast-enhanced ultrasound in the staging of acute pancreatitis. Eur Radiol 2010; 20: 2518–2523

[102] Cai D-M, Parajuly SS, Ling W-W et al. Diagnostic value of contrast enhanced ultrasound for splenic artery complications following acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2014; 20: 1088–1094

[103] Dörffel T, Wruck T, Rückert RI et al. Vascular complications in acute pancreatitis assessed by color duplex ultrasonography. Pancreas 2000; 21: 126–133

[104] Kamal A, Singh VK, Akshintala VS et al. CT and MRI assessment of symptomatic organized pancreatic fluid collections and pancreatic duct disruption: an interreader variability study using the revised Atlanta classification 2012. Abdom Imaging 2015; 40: 1608–1616

[105] López A, de la Cueva L, Martínez MJ et al. Usefulness of technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime-labeled leukocyte scintigraphy to detect pancreatic necrosis in patients with acute pancreatitis. Prospective comparison with Ranson, Glasgow and APACHE-II scores and serum C-reactive protein. Pancreatology 2007; 7: 470–478

[106] Moreno-Osset E, López A, de la Cueva L et al. 99mTc-hexamethylpropylene amineoxime leukocyte scintigraphy in acute pancreatitis: an alternative to contrast-enhanced computed tomography? Am J Gastroenterol 2005; 100: 153–161

[107] Bhattacharya A, Kochhar R, Sharma S et al. PET/CT with 18F-FDG-labeled autologous leukocytes for the diagnosis of infected fluid collections in acute pancreatitis. J Nucl Med 2014; 55: 1267–1272

[108] Smeets XJNM, Litjens G, Gijsbers K et al. The Accuracy of Pancreatic Perfusion Computed Tomography and Angiography in Predicting Ne-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

crotizing Pancreatitis: A Systematic Review. Pancreas 2018; 47: 667–674

[109] Munoz-Bongrand N, Panis Y, Soyer P et al. Serial computed tomography is rarely necessary in patients with acute pancreatitis: a prospective study in 102 patients. J Am Coll Surg 2001; 193: 146–152

[110] Dobbs NW, Budak MJ, Weir-McCall JR et al. Acute pancreatitis: a comparison of intervention rates precipitated by early vs guideline CT scan timing. Clin Radiol 2016; 71: 993–996

[111] Dachs RJ, Sullivan L, Shanmugathasan P. Does early ED CT scanning of afebrile patients with first episodes of acute pancreatitis ever change management? Emerg Radiol 2015; 22: 239–243

[112] Rehan A, Shabbir Z, Shaukat A et al. Diagnostic Accuracy of Modified CT Severity Index in Assessing Severity of Acute Pancreatitis. J Coll Physicians Surg Pak 2016; 26: 967–970

[113] Bollen TL, Singh VK, Maurer R et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2012; 107: 612–619

[114] Meyrignac O, Lagarde S, Bournet B et al. Acute Pancreatitis: Extrapancreatic Necrosis Volume as Early Predictor of Severity. Radiology 2015; 276: 119–128

[115] Stimac D, Miletić D, Radić M et al. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2007; 102: 997–1004

[116] Arvanitakis M, Koustiani G, Gantzarou A et al. Staging of severity and prognosis of acute pancreatitis by computed tomography and magnetic resonance imaging-a comparative study. Dig Liver Dis 2007; 39: 473–482

[117] de Freitas Tertulino F, Schraibman V, Ardengh JC et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging indicates the severity of acute pancreatitis. Abdom Imaging 2015; 40: 265–271

[118] Fukukura Y, Takumi K, Kamiyama T et al. Pancreatic adenocarcinoma: a comparison of automatic bolus tracking and empirical scan delay. Abdom Imaging 2010; 35: 548–555

[119] Kondo H, Kanematsu M, Goshima S et al. MDCT of the pancreas: optimizing scanning delay with a bolus-tracking technique for pancreatic, peripancreatic vascular, and hepatic contrast enhancement. Am J Roentgenol 2007; 188: 751–756

[120] Hollett MD, Jorgensen MJ, Jeffrey RB et al. Quantitative evaluation of pancreatic enhancement during dual-phase helical CT. Radiology 1995; 195: 359–361

[121] Kwon Y, Park HS, Kim YJ et al. Multidetector row computed tomography of acute pancreatitis: Utility of single portal phase CT scan in short-term follow up. Eur J Radiol 2012; 81: 1728–1734

[122] Hyare H, Desigan S, Nicholl H et al. Multi-section CT angiography compared with digital subtraction angiography in diagnosing major arterial hemorrhage in inflammatory pancreatic disease. Eur J Radiol 2006; 59: 295–300

[123] Paparo F, Garello I, Bacigalupo L et al. CT of the abdomen: Degree and quality of enhancement obtained with two concentrations of the same iodinated contrast medium with fixed iodine delivery rate and total iodine load. European Journal of Radiology 2014; 83: 1995–2000

[124] Gocke P, Gocke C, Neumann K et al. Prospective randomized study for an injection protocol for intravenous contrast media in abdominal and pelvic helical CT. Acta Radiol 1999; 40: 515–520

[125] Yanaga Y, Awai K, Nakayama Y et al. Pancreas: Patient Body Weight–tailored Contrast Material Injection Protocol versus Fixed Dose Protocol at Dynamic CT. Radiology 2007; 245: 475–482

[126] McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE et al. Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality. Radiology 2014; 273: 714–725

[127] Aycock RD, Westafer LM, Boxen JL et al. Acute Kidney Injury After Computed Tomography: A Meta-analysis. Ann Emerg Med 2018; 71: 44–53 e44

[128] Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2017; 28: 653–659

[129] Thevenot A, Bournet B, Otal P et al. Endoscopic ultrasound and magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with idiopathic acute pancreatitis. Dig Dis Sci 2013; 58: 2361–2368

[130] Buxbaum J, Yan A, Yeh K et al. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 303–307 e301

[131] Mao EQ, Fei J, Peng YB et al. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. Chin Med J (Engl) 2010; 123: 1639–1644

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

[133] Wang MD, Ji Y, Xu J et al. Early goal-directed fluid therapy with fresh frozen plasma reduces severe acute pancreatitis mortality in the intensive care unit. Chin Med J (Engl) 2013; 126: 1987–1988

[134] Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 710–717 e711

[135] Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. Pancreas 2000; 20: 367–372

[136] Gardner TB, Vege SS, Chari ST et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. Pancreatology 2009; 9: 770–776

[137] Lankisch PG, Mahlke R, Blum T et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2081–2085

[138] Mole DJ, Hall A, McKeown D et al. Detailed fluid resuscitation profiles in patients with severe acute pancreatitis. HPB (Oxford) 2011; 13: 51–58

[139] Sun Y, Lu ZH, Zhang XS et al. The effects of fluid resuscitation according to PiCCO on the early stage of severe acute pancreatitis. Pancreatology 2015. doi:10.1016/j.pan.2015.06.006

[140] Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ et al. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 705–709

[141] Wall I, Badalov N, Baradarian R et al. Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. Pancreas 2011; 40: 547–550

[142] Huber W, Phillip V, Schmid R et al. Acute Pancreatitis: What is new? Dtsch Med Wochenschr 2017; 142: 525–529

[143] Yamashita T, Horibe M, Sanui M et al. Large Volume Fluid Resuscitation for Severe Acute Pancreatitis is Associated With Reduced Mortality: A Multicenter Retrospective Study. J Clin Gastroenterol 2019; 53: 385–391

[144] Huber W, Schneider J, Schmid RM. Therapie der schweren akuten Pankreatitis. Der Gastroenterologe 2020; 15: 41–52

[145] Huber W, Umgelter A, Reindl W et al. Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index. Crit Care Med 2008; 36: 2348–2354

[146] Wu BU, Johannes RS, Conwell DL et al. Early hemoconcentration predicts increased mortality only among transferred patients with acute pancreatitis. Pancreatology 2009; 9: 639–643

[147] Wu BU, Johannes RS, Sun X et al. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. Gastroenterology 2009; 137: 129–135

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[148] Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. Crit Care Med 2013; 41: 1774–1781

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

[150] Iqbal U, Anwar H, Scribani M. Ringer's lactate versus normal saline in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. J Dig Dis 2018; 19: 335–341

[151] Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrutia G. Opioids for acute pancreatitis pain. Cochrane Database Syst Rev 2013: CD009179. doi:10.1002/14651858.CD009179.pub2

[152] Meng W, Yuan J, Zhang C et al. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review. Pancreatology 2013; 13: 201–206

[153] Kahl S, Zimmermann S, Pross M et al. Procaine hydrochloride fails to relieve pain in patients with acute pancreatitis. Digestion 2004; 69: 5–9

[154] Bernhardt A, Kortgen A, Niesel H et al. [Using epidural anesthesia in patients with acute pancreatitis–prospective study of 121 patients]. Anaesthesiologie und Reanimation 2002; 27: 16–22

[155] Jabaudon M, Belhadj-Tahar N, Rimmele T et al. Thoracic Epidural Analgesia and Mortality in Acute Pancreatitis: A Multicenter Propensity Analysis. Crit Care Med 2018; 46: e198–e205

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

[157] Kirkpatrick AW, Sugrue M, McKee JL et al. Update from the Abdominal Compartment Society (WSACS) on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: past, present, and future beyond Banff 2017. Anaesthesiol Intensive Ther 2017; 49: 83–87

[158] Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1974; 139: 69–81

[159] Flint R, Windsor JA. Early physiological response to intensive care as a clinically relevant approach to predicting the outcome in severe acute pancreatitis. Arch Surg 2004; 139: 438–443

[160] Shen HN, Lu CL, Li CY. The effect of hospital volume on patient outcomes in severe acute pancreatitis. BMC Gastroenterol 2012; 12: 112

[161] Singla A, Simons J, Li Y et al. Admission volume determines outcome for patients with acute pancreatitis. Gastroenterology 2009; 137: 1995–2001

[162] Krautz C, Nimptsch U, Weber GF et al. Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany. Ann Surg 2018; 267: 411–417

[163] Baltatzis M, Mason JM, Chandrabalan V et al. Antibiotic use in acute pancreatitis: An audit of current practice in a tertiary centre. Pancreatology 2016; 16: 946–951

[164] Talukdar R, Ingale P, Choudhury HP et al. Antibiotic use in acute pancreatitis: an Indian multicenter observational study. Indian J Gastroenterol 2014; 33: 458–465

[165] Howes R, Zuidema GD, Cameron JL. Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. J Surg Res 1975; 18: 197–200

[166] Finch WT, Sawyers JL, Schenker S. A prospective study to determine the efficacy of antibiotics in acute pancreatitis. Ann Surg 1976; 183: 667–671

[167] Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: A meta-analysis. J Gastrointest Surg 1998; 2: 496–503

[168] Ukai T, Shikata S, Inoue M et al. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2015; 22: 316–321

[169] Luiten EJ, Hop WC, Lange JF et al. Differential prognosis of gram-negative versus gram-positive infected and sterile pancreatic necrosis: results of a randomized trial in patients with severe acute pancreatitis treated with adjuvant selective decontamination. Clin Infect Dis 1997; 25: 811–816

[170] Ding N, Sun YH, Wen LM et al. Assessment of prophylactic antibiotics administration for acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Chin Med J (Engl) 2020; 133: 212–220

[171] Garg PK, Khanna S, Bohidar NP et al. Incidence, spectrum and antibiotic sensitivity pattern of bacterial infections among patients with acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 1055–1059

[172] Luiten EJ, Hop WC, Lange JF et al. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. Ann Surg 1995; 222: 57–65

[173] Leppaniemi A, Tolonen M, Tarasconi A et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. World J Emerg Surg 2019; 14: 27

[174] Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2010: CD002941. doi:10.1002/14651858.CD002941.pub3

[175] Wittau M, Hohl K, Mayer J et al. The weak evidence base for antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. Hepatogastroenterology 2008; 55: 2233–2237

[176] Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England) 2008; 371: 651–659

[177] [Anonym]. Expression of concern-Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England) 2010; 375: 875–876

[178] Dikkenberg GM. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial and informed consent procedure. Ned Tijdschr Geneeskd 2008; 152: 1592; author reply 1592-1594

[179] Bongaerts GP, Severijnen RS. A reassessment of the PROPATRIA study and its implications for probiotic therapy. Nat Biotechnol 2016; 34: 55–63

[180] Hooijmans CR, de Vries RB, Rovers MM et al. The effects of probiotic supplementation on experimental acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2012; 7: e48811

[181] Gou S, Yang Z, Liu T et al. Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care 2014; 18: R57

[182] Zhang MM, Cheng JQ, Lu YR et al. Use of pre-, pro- and synbiotics in patients with acute pancreatitis: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2010; 16: 3970–3978

[183] van Baal MC, Kohout P, Besselink MG et al. Probiotic treatment with Probioflora in patients with predicted severe acute pancreatitis without organ failure. Pancreatology 2012; 12: 458–462

[184] Plaudis H, Pupelis G, Zeiza K et al. Early low volume oral synbiotic/prebiotic supplemented enteral stimulation of the gut in patients with severe acute pancreatitis: a prospective feasibility study. Acta Chir Belg 2012; 112: 131–138

[185] Besselink MG, van Santvoort HC, Renooij W et al. Intestinal barrier dysfunction in a randomized trial of a specific probiotic composition in acute pancreatitis. Ann Surg 2009; 250: 712–719

[186] Bakker OJ, van Brunschot S, Farre A et al. Timing of enteral nutrition in acute pancreatitis: meta-analysis of individuals using a single-arm of randomised trials. Pancreatology 2014; 14: 340–346

[187] Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE et al. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery–a randomized clinical study. Clin Nutr 2007; 26: 758–763

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[188] Larino-Noia J, Lindkvist B, Iglesias-Garcia J et al. Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild acute pancreatitis: a randomized open-label trial. Pancreatology 2014; 14: 167–173

[189] Li J, Xue GJ, Liu YL et al. Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis. Pancreas 2013; 42: 88–91

[190] Ren T, Shi Z, Tang J et al. Risk factors of refeeding intolerance in mild acute interstitial pancreatitis: a retrospective study of 323 patients. Pancreatology 2015; 15: 111–114

[191] Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. BMJ 2004; 328: 1407

[192] Pagliari D, Rinninella E, Cianci R et al. Early oral vs parenteral nutrition in acute pancreatitis: a retrospective analysis of clinical outcomes and hospital costs from a tertiary care referral center. Intern Emerg Med 2019. doi:10.1007/s11739-019-02210-4

[193] Gupta R, Patel K, Calder PC et al. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II > or =6). Pancreatology 2003; 3: 406–413

[194] Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. Dig Surg 2006; 23: 336–344; discussion 344-335

[195] Windsor AC, Kanwar S, Li AG et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. Gut 1998; 42: 431–435

[196] Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. N Engl J Med 2014; 371: 1983–1993

[197] Li JY, Yu T, Chen GC et al. Enteral nutrition within 48 hours of admission improves clinical outcomes of acute pancreatitis by reducing complications: a meta-analysis. PLoS One 2013; 8: e64926

[198] Wereszczynska-Siemiatkowska U, Swidnicka-Siergiejko A, Siemiatkowski A et al. Early enteral nutrition is superior to delayed enteral nutrition for the prevention of infected necrosis and mortality in acute pancreatitis. Pancreas 2013; 42: 640–646

[199] Zhao XL, Zhu SF, Xue GJ et al. Early oral refeeding based on hunger in moderate and severe acute pancreatitis: a prospective controlled, randomized clinical trial. Nutrition 2015; 31: 171–175

[200] Austrums E, Pupelis G, Snippe K. Postoperative enteral stimulation by gut feeding improves outcomes in severe acute pancreatitis. Nutrition 2003; 19: 487–491

[201] Shi D, Zhang CW, Jiang JS et al. Enteral nutrition in treatment of severe acute pancreatitis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2002; 1: 146–149

[202] Sun JK, Mu XW, Li WQ et al. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. World J Gastroenterol 2013; 19: 917–922

[203] Evennett NJ, Petrov MS, Mittal A et al. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. World J Surg 2009; 33: 1374–1383

[204] Ockenga J, Löser C, Kraft M et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGVS, Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 2) – Pankreas. Aktuel Ernahrungsmed 2014; 39: e43–e56

[205] Eatock FC, Chong P, Menezes N et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2005; 100: 432–439

[206] Kumar A, Singh N, Prakash S et al. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. J Clin Gastroenterol 2006; 40: 431–434

[207] Singh N, Sharma B, Sharma M et al. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. Pancreas 2012; 41: 153–159

[208] Nally DM, Kelly EG, Clarke M et al. Nasogastric nutrition is efficacious in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Br J Nutr 2014; 112: 1769–1778

[209] Petrov MS, Correia MI, Windsor JA. Nasogastric tube feeding in predicted severe acute pancreatitis. A systematic review of the literature to determine safety and tolerance. JOP 2008; 9: 440–448

[210] Seminerio J, O'Keefe SJ. Jejunal feeding in patients with pancreatitis. Nutr Clin Pract 2014; 29: 283–286

[211] Stimac D, Poropat G, Hauser G et al. Early nasojejunal tube feeding versus nil-by-mouth in acute pancreatitis: A randomized clinical trial. Pancreatology 2016; 16: 523–528

[212] Venneman NG, Buskens E, Besselink MG et al. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? Am J Gastroenterol 2005; 100: 2540–2550

[213] van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG et al. Prediction of common bile duct stones in the earliest stages of acute biliary pancreatitis. Endoscopy 2011; 43: 8–13

[214] Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1863–1866

[215] Ammori BJ, Boreham B, Lewis P et al. The biochemical detection of biliary etiology of acute pancreatitis on admission: a revisit in the modern era of biliary imaging. Pancreas 2003; 26: e32–e35

[216] Mayer AD, McMahon MJ. Biochemical identification of patients with gallstones associated with acute pancreatitis on the day of admission to hospital. Ann Surg 1985; 201: 68–75

[217] Kiriyama S, Kozaka K, Takada T et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci 2018; 25: 17–30

[218] Sun G, Han L, Yang YS et al. Verification of the Tokyo guidelines for acute cholangitis secondary to benign and malignant biliary obstruction: experience from a Chinese tertiary hospital. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2013; 12: 400–407

[219] Miura F, Okamoto K, Takada T et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2018; 25: 31–40

[220] Alper E, Unsal B, Buyrac Z et al. Role of radial endosonography in the diagnosis of acute cholangitis. Dig Dis Sci 2011; 56: 2191–2196

[221] Eun HW, Kim JH, Hong SS et al. Assessment of acute cholangitis by MR imaging. Eur J Radiol 2012; 81: 2476–2480

[222] Arai K, Kawai K, Kohda W et al. Dynamic CT of acute cholangitis: early inhomogeneous enhancement of the liver. Am J Roentgenol 2003; 181: 115–118

[223] Balthazar EJ, Birnbaum BA, Naidich M. Acute cholangitis: CT evaluation. J Comput Assist Tomogr 1993; 17: 283–289

[224] Kim SW, Shin HC, Kim HC et al. Diagnostic performance of multidetector CT for acute cholangitis: evaluation of a CT scoring method. Br J Radiol 2012; 85: 770–777

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

[226] van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study. Ann Surg 2009; 250: 68–75

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[227] Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R et al. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. N Engl J Med 1997; 336: 237–242

[228] Besselink MG, van Minnen LP, van Erpecum KJ et al. Beneficial effects of ERCP and papillotomy in predicted severe biliary pancreatitis. Hepatogastroenterology 2005; 52: 37–39

[229] Burstow MJ, Yunus RM, Hossain MB et al. Meta-Analysis of Early Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) +/- Endoscopic Sphincterotomy (ES) Versus Conservative Management for Gallstone Pancreatitis (GSP). Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2015; 25: 185–203

[230] Sharma VK, Howden CW. Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. Am J Gastroenterol 1999; 94: 3211–3214

[231] Schepers NJ, Hallensleben NDL, Besselink MG et al. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. Lancet (London, England) 2020; 396: 167–176

[232] van Geenen EJ, van Santvoort HC, Besselink MG et al. Lack of consensus on the role of endoscopic retrograde cholangiography in acute biliary pancreatitis in published meta-analyses and guidelines: a systematic review. Pancreas 2013; 42: 774–780

[233] Rickes S, Treiber G, Monkemuller K et al. Impact of the operator's experience on value of high-resolution transabdominal ultrasound in the diagnosis of choledocholithiasis: a prospective comparison using endoscopic retrograde cholangiography as the gold standard. Scand J Gastroenterol 2006; 41: 838–843

[234] Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y et al. Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones. Cochrane Database Syst Rev 2015: CD011548. doi:10.1002/14651858.CD011548

[235] Lee SL, Kim HK, Choi HH et al. Diagnostic value of magnetic resonance cholangiopancreatography to detect bile duct stones in acute biliary pancreatitis. Pancreatology 2018; 18: 22–28

[236] Liu CL, Lo CM, Chan JK et al. Detection of choledocholithiasis by EUS in acute pancreatitis: a prospective evaluation in 100 consecutive patients. Gastrointest Endosc 2001; 54: 325–330

[237] Kondo S, Isayama H, Akahane M et al. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. Eur J Radiol 2005; 54: 271–275

[238] Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of G. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2379–2400

[239] Working Party of the British Society of G, Association of Surgeons of Great B, Ireland et al. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. Gut 2005; 54 (Suppl. 3): iii1–iii9

[240] Trna J, Vege SS, Pribramska V et al. Lack of significant liver enzyme elevation and gallstones and/or sludge on ultrasound on day 1 of acute pancreatitis is associated with recurrence after cholecystectomy: a population-based study. Surgery 2012; 151: 199–205

[241] van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. Ann Surg 2012; 255: 860–866

[242] Aboulian A, Chan T, Yaghoubian A et al. Early cholecystectomy safely decreases hospital stay in patients with mild gallstone pancreatitis: a randomized prospective study. Ann Surg 2010; 251: 615–619

[243] da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2015; 386: 1261–1268

[244] Uomo G, Manes G, Laccetti M et al. Endoscopic sphincterotomy and recurrence of acute pancreatitis in gallstone patients considered unfit for surgery. Pancreas 1997; 14: 28–31

[245] Vazquez-Lglesias JL, Gonzalez-Conde B, Lopez-Roses L et al. Endoscopic sphincterotomy for prevention of the recurrence of acute biliary pancreatitis in patients with gallbladder in situ: long-term follow-up of 88 patients. Surg Endosc 2004; 18: 1442–1446

[246] Hammarstrom LE, Stridbeck H, Ihse I. Effect of endoscopic sphincterotomy and interval cholecystectomy on late outcome after gallstone pancreatitis. Br J Surg 1998; 85: 333–336

[247] Teoh AY, Poon MC, Leong HT. Role of prophylactic endoscopic sphincterotomy in patients with acute biliary pancreatitis due to transient common bile duct obstruction. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 1415–1418

[248] Islim F, Salik AE, Bayramoglu S et al. Non-invasive detection of infection in acute pancreatic and acute necrotic collections with diffusion-weighted magnetic resonance imaging: preliminary findings. Abdom Imaging 2014; 39: 472–481

[249] Finkelmeier F, Sturm C, Friedrich-Rust M et al. Predictive Value of Computed Tomography Scans and Clinical Findings for the Need of Endoscopic Necrosectomy in Walled-off Necrosis From Pancreatitis. Pancreas 2017; 46: 1039–1045

[250] Paye F, Rotman N, Radier C et al. Percutaneous aspiration for bacteriological studies in patients with necrotizing pancreatitis. Br J Surg 1998; 85: 755–759

[251] Rau B, Pralle U, Mayer JM et al. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. Br J Surg 1998; 85: 179–184

[252] Stiles GM, Berne TV, Thommen VD et al. Fine needle aspiration of pancreatic fluid collections. Am Surg 1990; 56: 764–768

[253] van Baal MC, Bollen TL, Bakker OJ et al. The role of routine fine-needle aspiration in the diagnosis of infected necrotizing pancreatitis. Surgery 2014; 155: 442–448

[254] Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. Pancreas 2001; 22: 28–31

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

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

[257] García-Barrasa A, Borobia FG, Pallares R et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis. J Gastrointest Surg 2009; 13: 768–774

[258] Sarathi Patra P, Das K, Bhattacharyya A et al. Natural resolution or intervention for fluid collections in acute severe pancreatitis. Br J Surg 2014; 101: 1721–1728

[259] Schwender BJ, Gordon SR, Gardner TB. Risk factors for the development of intra-abdominal fungal infections in acute pancreatitis. Pancreas 2015; 44: 805–807

[260] Kochhar R, Ahammed SK, Chakrabarti A et al. Prevalence and outcome of fungal infection in patients with severe acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 743–747

[261] Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. Br J Surg 2009; 96: 267–273

[262] Mier J, León EL, Castillo A et al. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. Am J Surg 1997; 173: 71–75

[263] Rau BM, Bothe A, Kron M et al. Role of early multisystem organ failure as major risk factor for pancreatic infections and death in severe acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1053–1061

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[264] Werge M, Novovic S, Schmidt PN et al. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. Pancreatology 2016; 16: 698–707

[265] Ji L, Wang G, Li L et al. Risk Factors for the Need of Surgical Necrosectomy After Percutaneous Catheter Drainage in the Management of Infection Secondary to Necrotizing Pancreatitis. Pancreas 2018; 47: 436–443

[266] Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. Arch Surg 2007; 142: 1194–1201

[267] Dong X, Gao SL, Xie QP et al. In situ high-volume modified continuous closed and/or open lavage for infected necrotizing pancreatitis. Pancreas 2008; 36: 44–49

[268] Seifert H, Biermer M, Schmitt W et al. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study). Gut 2009; 58: 1260–1266

[269] Gardner TB, Chahal P, Papachristou GI et al. A comparison of direct endoscopic necrosectomy with transmural endoscopic drainage for the treatment of walled-off pancreatic necrosis. Gastrointest Endosc 2009; 69: 1085–1094

[270] Bang JY, Holt BA, Hawes RH et al. Outcomes after implementing a tailored endoscopic step-up approach to walled-off necrosis in acute pancreatitis. Br J Surg 2014; 101: 1729–1738

[271] Kumar N, Conwell DL, Thompson CC. Direct endoscopic necrosectomy versus step-up approach for walled-off pancreatic necrosis: comparison of clinical outcome and health care utilization. Pancreas 2014; 43: 1334–1339

[272] Abdelhafez M, Elnegouly M, Hasab Allah MS et al. Transluminal retroperitoneal endoscopic necrosectomy with the use of hydrogen peroxide and without external irrigation: a novel approach for the treatment of walled-off pancreatic necrosis. Surg Endosc 2013; 27: 3911–3920

[273] Bang JY, Arnoletti JP, Holt BA et al. An Endoscopic Transluminal Approach, Compared With Minimally Invasive Surgery, Reduces Complications and Costs for Patients With Necrotizing Pancreatitis. Gastroenterology 2019; 156: 1027–1040.e1023

[274] van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. Lancet (London, England) 2018; 391: 51–58

[275] Gluck M, Ross A, Irani S et al. Endoscopic and percutaneous drainage of symptomatic walled-off pancreatic necrosis reduces hospital stay and radiographic resources. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 1083–1088

[276] Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. Jama 2012; 307: 1053–1061

[277] van Brunschot S, Hollemans RA, Bakker OJ et al. Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients. Gut 2018; 67: 697–706

[278] Bausch D, Wellner U, Kahl S et al. Minimally invasive operations for acute necrotizing pancreatitis: comparison of minimally invasive retroperitoneal necrosectomy with endoscopic transgastric necrosectomy. Surgery 2012; 152: S128–S134

[279] Abu Dayyeh BK, Mukewar S, Majumder S et al. Large-caliber metal stents versus plastic stents for the management of pancreatic walled-off necrosis. Gastrointest Endosc 2018; 87: 141–149

[280] Bapaye A, Dubale NA, Sheth KA et al. Endoscopic ultrasonography-guided transmural drainage of walled-off pancreatic necrosis: Comparison between a specially designed fully covered bi-flanged metal stent and multiple plastic stents. Dig Endosc 2017; 29: 104–110

[281] Mukai S, Itoi T, Baron TH et al. Endoscopic ultrasound-guided placement of plastic vs. biflanged metal stents for therapy of walled-off necrosis: a retrospective single-center series. Endoscopy 2015; 47: 47–55

[282] Sharaiha RZ, DeFilippis EM, Kedia P et al. Metal versus plastic for pancreatic pseudocyst drainage: clinical outcomes and success. Gastrointest Endosc 2015; 82: 822–827

[283] Bang JY, Navaneethan U, Hasan MK et al. Non-superiority of lumen-apposing metal stents over plastic stents for drainage of walled-off necrosis in a randomised trial. Gut 2019; 68: 1200–1209

[284] Stecher SS, Simon P, Friesecke S et al. Delayed severe bleeding complications after treatment of pancreatic fluid collections with lumen-apposing metal stents. Gut 2017; 66: 1871–1872

[285] Rana SS, Bhasin DK, Rao C et al. Consequences of long term indwelling transmural stents in patients with walled off pancreatic necrosis & disconnected pancreatic duct syndrome. Pancreatology 2013; 13: 486–490

[286] Vipperla K, Papachristou GI, Easler J et al. Risk of and factors associated with readmission after a sentinel attack of acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 1911–1919

[287] Bertilsson S, Sward P, Kalaitzakis E. Factors That Affect Disease Progression After First Attack of Acute Pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 1662–1669 e1663

[288] Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaars JC et al. Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 14: 738–746

[289] Nikkola J, Rinta-Kiikka I, Raty S et al. Pancreatic morphological changes in long-term follow-up after initial episode of acute alcoholic pancreatitis. J Gastrointest Surg 2014; 18: 164–170; discussion 170-161

[290] Pelli H, Lappalainen-Lehto R, Piironen A et al. Pancreatic damage after the first episode of acute alcoholic pancreatitis and its association with the later recurrence rate. Pancreatology 2009; 9: 245–251

[291] Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. Gastroenterology 2015; 149: 1490–1500 e1491

[292] Chen CH, Dai CY, Hou NJ et al. Etiology, severity and recurrence of acute pancreatitis in southern taiwan. J Formos Med Assoc 2006; 105: 550–555

[293] Ho TW, Wu JM, Kuo TC et al. Change of Both Endocrine and Exocrine Insufficiencies After Acute Pancreatitis in Non-Diabetic Patients: A Nationwide Population-Based Study. Medicine (Baltimore) 2015; 94: e1123

[294] Munigala S, Conwell DL, Gelrud A et al. Heavy Smoking Is Associated With Lower Age at First Episode of Acute Pancreatitis and a Higher Risk of Recurrence. Pancreas 2015; 44: 876–881

[295] Nikkola J, Laukkarinen J, Huhtala H et al. The Intensity of Brief Interventions in Patients with Acute Alcoholic Pancreatitis Should be Increased, Especially in Young Patients with Heavy Alcohol Consumption. Alcohol Alcohol 2017; 52: 453–459

[296] Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R et al. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. Gastroenterology 2009; 136: 848–855

[297] Xiang JX, Hu LS, Liu P et al. Impact of cigarette smoking on recurrence of hyperlipidemic acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2017; 23: 8387–8394

[298] Ammann RW, Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. Gut 1994; 35: 552–556

[299] Yadav D, Lee E, Papachristou GI et al. A population-based evaluation of readmissions after first hospitalization for acute pancreatitis. Pancreas 2014; 43: 630–637

[300] Bozkurt T, Maroske D, Adler G. Exocrine pancreatic function after recovery from necrotizing pancreatitis. Hepatogastroenterology 1995; 42: 55–58

[301] Das SL, Singh PP, Phillips AR et al. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Gut 2014; 63: 818–831

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[302] Nikkola J, Laukkarinen J, Lahtela J et al. The Long-term Prospective Follow-up of Pancreatic Function After the First Episode of Acute Alcoholic Pancreatitis: Recurrence Predisposes One to Pancreatic Dysfunction and Pancreatogenic Diabetes. J Clin Gastroenterol 2017; 51: 183–190

[303] Shen HN, Yang CC, Chang YH et al. Risk of Diabetes Mellitus after First-Attack Acute Pancreatitis: A National Population-Based Study. Am J Gastroenterol 2015; 110: 1698–1706

[304] Tu J, Zhang J, Ke L et al. Endocrine and exocrine pancreatic insufficiency after acute pancreatitis: long-term follow-up study. BMC Gastroenterol 2017; 17: 114

[305] Umapathy C, Raina A, Saligram S et al. Natural History After Acute Necrotizing Pancreatitis: a Large US Tertiary Care Experience. J Gastrointest Surg 2016; 20: 1844–1853

[306] Uomo G, Gallucci F, Madrid E et al. Pancreatic functional impairment following acute necrotizing pancreatitis: long-term outcome of a non-surgically treated series. Dig Liver Dis 2010; 42: 149–152

[307] Kirkegard J, Cronin-Fenton D, Heide-Jorgensen U et al. Acute Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Nationwide Matched-Cohort Study in Denmark. Gastroenterology 2018; 154: 1729–1736

[308] Munigala S, Kanwal F, Xian H et al. Increased risk of pancreatic adenocarcinoma after acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 1143–1150 e1141

[309] Cho JH, Choi JS, Hwang ET et al. Usefulness of scheduled follow-up CT in discharged patients with acute pancreatitis. Pancreatology 2015; 15: 642–646

[310] Poornachandra KS, Bhasin DK, Nagi B et al. Clinical, biochemical, and radiologic parameters at admission predicting formation of a pseudocyst in acute pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2011; 45: 159–163

[311] Burge MR, Gabaldon-Bates J. The role of ethnicity in post-pancreatitis diabetes mellitus. Diabetes Technol Ther 2003; 5: 183–188

[312] Bogdan J, Elsaftawy A, Kaczmarzyk J et al. Epidemiological characteristic of acute pancreatitis in Trzebnica district. Pol Przegl Chir 2012; 84: 70–75

[313] Nikkola J, Raty S, Laukkarinen J et al. Abstinence after first acute alcohol-associated pancreatitis protects against recurrent pancreatitis and minimizes the risk of pancreatic dysfunction. Alcohol Alcohol 2013; 48: 483–486

[314] Kimura Y, Kikuyama M, Kodama Y. Acute Pancreatitis as a Possible Indicator of Pancreatic Cancer: The Importance of Mass Detection. Intern Med 2015; 54: 2109–2114

[315] Karlson BM, Ekbom A, Josefsson S et al. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? Gastroenterology 1997; 113: 587–592

[316] Ekbom A, McLaughlin JK, Karlsson BM et al. Pancreatitis and pancreatic cancer: a population-based study. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 625–627

[317] Lin CC, Chiang JH, Li CI et al. Independent and joint effect of type 2 diabetes and gastric and hepatobiliary diseases on risk of pancreatic cancer risk: 10-year follow-up of population-based cohort. Br J Cancer 2014; 111: 2180–2186

[318] Yadav D, Hawes RH, Brand RE et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. Arch Intern Med 2009; 169: 1035–1045

[319] Beagon C, Bhatt NR, Donnelly SM et al. The Impact of Social Work Intervention in Alcohol-Induced Pancreatitis in Ireland: a Single-Center Experience. Alcohol Alcohol 2015; 50: 438–443

[320] Chung WS, Lin CL. Incidence and risk of acute coronary syndrome in patients with acute pancreatitis: A nationwide cohort study. Pancreatology 2017; 17: 675–680

[321] Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019; 16: 175–184

[322] Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P et al. Frequency and severity of acute pancreatitis in chronic dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1401–1405

[323] Völzke H, Lüdemann J, Mayerle J et al. Prevalence and determinants of increased serum lipase levels in a general population. Pancreas 2008; 37: 411–417

[324] Mayerle J, Lerch MM. Akute und chronische Pankreatitis. In: Lammert F, Lynen Jansen P,, M LM, Hrsg. Weissbuch Gastroenterologie 2020/2021. De Gruyter; 2019: 118–122

[325] Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F et al. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. Gastroenterology 1984; 86: 820–828

[326] Miyake H, Harada H, Kunichika K et al. Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis. Pancreas 1987; 2: 378–385

[327] Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J et al. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. Digestion 1993; 54: 148–155

[328] Gastard J, Joubaud F, Farbos T et al. Etiology and course of primary chronic pancreatitis in Western France. Digestion 1973; 9: 416–428

[329] Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1467–1471

[330] Halangk W, Krüger B, Ruthenbürger M et al. Trypsin activity is not involved in premature, intrapancreatic trypsinogen activation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002; 282: G367–G374

[331] Leppkes M, Maueroder C, Hirth S et al. Externalized decondensed neutrophil chromatin occludes pancreatic ducts and drives pancreatitis. Nat Commun 2016; 7: 10973

[332] Kereszturi E, Szmola R, Kukor Z et al. Hereditary pancreatitis caused by mutation-induced misfolding of human cationic trypsinogen: a novel disease mechanism. Hum Mutat 2009; 30: 575–582

[333] Gress T, Muller-Pillasch F, Elsasser HP et al. Enhancement of transforming growth factor beta 1 expression in the rat pancreas during regeneration from caerulein-induced pancreatitis. Eur J Clin Invest 1994; 24: 679–685

[334] Gress TM, Muller-Pillasch F, Lerch MM et al. Balance of expression of genes coding for extracellular matrix proteins and extracellular matrix degrading proteases in chronic pancreatitis. Z Gastroenterol 1994; 32: 221–225

[335] Jeon CY, Whitcomb DC, Slivka A et al. Lifetime Drinking History of Persons With Chronic Pancreatitis. Alcohol Alcohol 2019; 54: 615–624

[336] Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T et al. Chronic pancreatitis. Nat Rev Dis Primers 2017; 3: 17060

[337] Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. Z Gastroenterol 2015; 53: 1447–1495

[338] Durbec JP, Sarles H. Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreaitis and alcohol, protein and lipid consumption. Digestion 1978; 18: 337–350

[339] Johnson CD, Hosking S. National statistics for diet, alcohol consumption, and chronic pancreatitis in England and Wales, 1960-88. Gut 1991; 32: 1401–1405

[340] Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T et al. Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis: findings from a case-control study in Japan. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2622–2627

[341] Maruyama K, Otsuki M. Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese alcoholics: survey of male sobriety association members in Japan. Pancreas 2007; 34: 63–65

[342] Sarles H, Cros RC, Bidart JM. A multicenter inquiry into the etiology of pancreatic diseases. Digestion 1979; 19: 110–125

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[343] Stigendal L, Olsson R. Alcohol consumption pattern and serum lipids in alcoholic cirrhosis and pancreatitis. A comparative study. Scand J Gastroenterol 1984; 19: 582–587

[344] Talamini G, Bassi C, Falconi M et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Dig Dis Sci 1999; 44: 1303–1311

[345] Levy P, Mathurin P, Roqueplo A et al. A multidimensional case-control study of dietary, alcohol, and tobacco habits in alcoholic men with chronic pancreatitis. Pancreas 1995; 10: 231–238

[346] Suda K, Shiotsu H, Nakamura T et al. Pancreatic fibrosis in patients with chronic alcohol abuse: correlation with alcoholic pancreatitis. Am J Gastroenterol 1994; 89: 2060–2062

[347] Kume K, Masamune A, Ariga H et al. Alcohol Consumption and the Risk for Developing Pancreatitis: A Case-Control Study in Japan. Pancreas 2015; 44: 53–58

[348] Di Leo M, Leandro G, Singh SK et al. Low Alcohol and Cigarette Use Is Associated to the Risk of Developing Chronic Pancreatitis. Pancreas 2017; 46: 225–229

[349] Andriulli A, Botteri E, Almasio PL et al. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. Pancreas 2010; 39: 1205–1210

[350] Law R, Parsi M, Lopez R et al. Cigarette smoking is independently associated with chronic pancreatitis. Pancreatology 2010; 10: 54–59

[351] Maisonneuve P, Lowenfels AB, Mullhaupt B et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. Gut 2005; 54: 510–514

[352] Balakrishnan V, Unnikrishnan AG, Thomas V et al. Chronic pancreatitis. A prospective nationwide study of 1,086 subjects from India. JOP 2008; 9: 593–600

[353] Conwell DL, Banks PA, Sandhu BS et al. Validation of Demographics, Etiology, and Risk Factors for Chronic Pancreatitis in the USA: A Report of the North American Pancreas Study (NAPS) Group. Dig Dis Sci 2017; 62: 2133–2140

[354] Levy P, Barthet M, Mollard BR et al. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. Gastroenterol Clin Biol 2006; 30: 838–844

[355] Camara SN, Ramdany S, Zhao G et al. Etiology, pathology, management and prognosis of chronic pancreatitis in Chinese population: A retrospective study. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2015; 35: 384–389

[356] Frulloni L, Gabbrielli A, Pezzilli R et al. Chronic pancreatitis: report from a multicenter Italian survey (PanCroInfAISP) on 893 patients. Dig Liver Dis 2009; 41: 311–317

[357] Capurso G, Archibugi L, Pasquali P et al. Prevalence of chronic pancreatitis: Results of a primary care physician-based population study. Dig Liver Dis 2017; 49: 535–539

[358] Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A et al. The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. Pancreatology 2012; 12: 79–84

[359] Jacob JJ, John M, Thomas N et al. Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work. ANZ J Surg 2006; 76: 740–744

[360] Carnaille B, Oudar C, Pattou F et al. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. Aust N Z J Surg 1998; 68: 117–119

[361] Janka-Zires M, Hernandez-Calleros J, Gomez-Perez FJ et al. Decrease in the Prevalence of Pancreatitis Associated with Primary Hyperparathyroidism: Experience at a Tertiary Referral Center. Rev Invest Clin 2015; 67: 177–181

[362] Kirkegard J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Gastroenterol 2017; 112: 1366–1372

[363] Akatsu T, Aiura K, Takahashi S et al. Recurrent pancreatitis caused by ampullary carcinoma and minor papilla adenoma in familial polyposis: report of a case. Surg Today 2008; 38: 440–444

[364] Hernández CA, Lerch MM. Sphincter stenosis and gallstone migration through the biliary tract. Lancet (London, England) 1993; 341: 1371–1373

[365] Yan MX, Li YQ. Gall stones and chronic pancreatitis: the black box in between. Postgrad Med J 2006; 82: 254–258

[366] Garg PK, Tandon RK. Survey on chronic pancreatitis in the Asia-Pacific region. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19: 998–1004

[367] Talamini G, Falconi M, Bassi C et al. Previous cholecystectomy, gastrectomy, and diabetes mellitus are not crucial risk factors for pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis. Pancreas 2001; 23: 364–367

[368] Su WJ, Chen HL, Lai HS et al. Pancreaticobiliary anomalies is the leading cause of childhood recurrent pancreatitis. J Formos Med Assoc 2007; 106: 119–125

[369] Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet 1996; 14: 141–145

[370] Witt H, Beer S, Rosendahl J et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. Nat Genet 2013; 45: 1216–1220

[371] Witt H, Luck W, Hennies HC et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. Nat Genet 2000; 25: 213–216

[372] Fjeld K, Weiss FU, Lasher D et al. A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis. Nat Genet 2015; 47: 518–522

[373] Lasher D, Szabo A, Masamune A et al. Protease-Sensitive Pancreatic Lipase Variants Are Associated With Early Onset Chronic Pancreatitis. Am J Gastroenterol 2019; 114: 974–983

[374] Rosendahl J, Witt H, Szmola R et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. Nat Genet 2008; 40: 78–82

[375] Sharer N, Schwarz M, Malone G et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. N Engl J Med 1998; 339: 645–652

[376] Weiss FU, Simon P, Bogdanova N et al. Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls. Gut 2005; 54: 1456–1460

[377] Rosendahl J, Kirsten H, Hegyi E et al. Genome-wide association study identifies inversion in the CTRB1-CTRB2 locus to modify risk for alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis. Gut 2018; 67: 1855–1863

[378] Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. Nat Genet 2012; 44: 1349–1354

[379] Masson E, Chen JM, Audrezet MP et al. A conservative assessment of the major genetic causes of idiopathic chronic pancreatitis: data from a comprehensive analysis of PRSS1, SPINK1, CTRC and CFTR genes in 253 young French patients. PLoS One 2013; 8: e73522

[380] Rosendahl J, Landt O, Bernadova J et al. CFTR, SPINK1, CTRC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated? Gut 2013; 62: 582–592

[381] Weiss FU, Laemmerhirt F, Lerch MM. Next generation sequencing pitfalls in diagnosing trypsinogen (PRSS1) mutations in chronic pancreatitis. Gut 2020. doi:10.1136/gutjnl-2020-322864

[382] GenDG) GügUbMG-. https://wwwgesetze-im-internetde/bundesrecht/gendg/gesamtpdf

[383] Ammann RW, Buehler H, Muench R et al. Differences in the natural history of idiopathic (nonalcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

A comparative long-term study of 287 patients. Pancreas 1987; 2: 368–377

[384] Mullady DK, Yadav D, Amann ST et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study. Gut 2011; 60: 77–84

[385] Wang LW, Li ZS, Li SD et al. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. Pancreas 2009; 38: 248–254

[386] Demir IE, Friess H, Ceyhan GO. Neural plasticity in pancreatitis and pancreatic cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12: 649–659

[387] Dimcevski G, Sami SA, Funch-Jensen P et al. Pain in chronic pancreatitis: the role of reorganization in the central nervous system. Gastroenterology 2007; 132: 1546–1556

[388] Lelic D, Olesen SS, Graversen C et al. Electrophysiology as a tool to unravel the origin of pancreatic pain. World J Gastrointest Pathophysiol 2014; 5: 33–39

[389] Olesen SS, Bouwense SA, Wilder-Smith OH et al. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. Gastroenterology 2011; 141: 536–543

[390] Lohr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. United European Gastroenterol J 2013; 1: 79–83

[391] Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology 1994; 107: 1481–1487

[392] Keim V, Bauer N, Teich N et al. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene. Am J Med 2001; 111: 622–626

[393] DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. N Engl J Med 1973; 288: 813–815

[394] El Kurdi B, Babar S, El Iskandarani M et al. Factors That Affect Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. Clin Transl Gastroenterol 2019; 10: e00072

[395] Frost F, Kacprowski T, Ruhlemann M et al. Impaired Exocrine Pancreatic Function Associates With Changes in Intestinal Microbiota Composition and Diversity. Gastroenterology 2019; 156: 1010–1015

[396] Frost F, Weiss FU, Sendler M et al. The Gut Microbiome in Patients With Chronic Pancreatitis Is Characterized by Significant Dysbiosis and Overgrowth by Opportunistic Pathogens. Clin Transl Gastroenterol 2020; 11: e00232

[397] Lankisch PG, Dröge M, Hofses S et al. Steatorrhoea: you cannot trust your eyes when it comes to diagnosis. Lancet (London, England) 1996; 347: 1620–1621

[398] Fitzsimmons D, Kahl S, Butturini G et al. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26. Am J Gastroenterol 2005; 100: 918–926

[399] Chowdhury R, Bhutani MS, Mishra G et al. Comparative analysis of direct pancreatic function testing versus morphological assessment by endoscopic ultrasonography for the evaluation of chronic unexplained abdominal pain of presumed pancreatic origin. Pancreas 2005; 31: 63–68

[400] Conwell DL, Zuccaro G, Purich E et al. Comparison of endoscopic ultrasound chronic pancreatitis criteria to the endoscopic secretin-stimulated pancreatic function test. Dig Dis Sci 2007; 52: 1206–1210

[401] Conwell DL, Zuccaro G Jr, Vargo JJ et al. Comparison of the secretin stimulated endoscopic pancreatic function test to retrograde pancreatogram. Dig Dis Sci 2007; 52: 1076–1081

[402] Albashir S, Bronner MP, Parsi MA et al. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol 2010; 105: 2498–2503

[403] Yasokawa K, Ito K, Kanki A et al. Evaluation of pancreatic exocrine insufficiency by cine-dynamic MRCP using spatially selective inversion-recovery (IR) pulse: Correlation with severity of chronic pancreatitis based on morphological changes of pancreatic duct. Magn Reson Imaging 2018; 48: 70–73

[404] Madzak A, Olesen SS, Haldorsen IS et al. Secretin-stimulated MRI characterization of pancreatic morphology and function in patients with chronic pancreatitis. Pancreatology 17: 228–236

[405] Bozkurt T, Braun U, Leferink S et al. Comparison of pancreatic morphology and exocrine functional impairment in patients with chronic pancreatitis. Gut 1994; 35: 1132–1136

[406] Lankisch PG, Schmidt I, König H et al. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. Gut 1998; 42: 551–554

[407] Siegmund E, Lohr JM, Schuff-Werner P. [The diagnostic validity of noninvasive pancreatic function tests–a meta-analysis]. Z Gastroenterol 2004; 42: 1117–1128

[408] Keller J, Layer P, Bruckel S et al. 13C-mixed triglyceride breath test for evaluation of pancreatic exocrine function in diabetes mellitus. Pancreas 2014; 43: 842–848

[409] Schneider ARJ, Hammerstingl R, Heller M et al. Does secretin-stimulated MRCP predict exocrine pancreatic insufficiency?: A comparison with noninvasive exocrine pancreatic function tests. J Clin Gastroenterol 2006; 40: 851–855

[410] Bilgin M, Bilgin S, Balci NC et al. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance cholangiopancreatography findings compared with fecal elastase 1 measurement for the diagnosis of chronic pancreatitis. Pancreas 2008; 36: e33–e39

[411] Kent DS, Remer T, Blumenthal C et al. 13C-Mixed Triglyceride Breath Test and Fecal Elastase as an Indirect Pancreatic Function Test in Cystic Fibrosis Infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 66: 811–815

[412] de la Iglesia-Garcia D, Vallejo-Senra N, Iglesias-Garcia J et al. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2018; 52: e63–e72

[413] Rathmann W, Haastert B, Icks A et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. Diabetologia 2003; 46: 182–189

[414] Ewald N, Bretzel RG, Fantus IG et al. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial. Diabetes Metab Res Rev 2007; 23: 386–391

[415] Lohr M, Kloppel G. [Pathology of the pancreas in chronic type 1 diabetes mellitus: B-cell content, exocrine atrophy and angiopathy]. Verh Dtsch Ges Pathol 1987; 71: 114–119

[416] Hardt PD, Hauenschild A, Jaeger C et al. High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations: a prospective multicenter study. Dig Dis Sci 2003; 48: 1688–1692

[417] Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort HC et al. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2017; 27: 3820–3844

[418] Takehara Y, Ichijo K, Tooyama N et al. Breath-hold MR cholangiopancreatography with a long-echo-train fast spin-echo sequence and a surface coil in chronic pancreatitis. Radiology 1994; 192: 73–78

[419] Manfredi R, Lucidi V, Gui B et al. Idiopathic chronic pancreatitis in children: MR cholangiopancreatography after secretin administration. Radiology 2002; 224: 675–682

[420] Kromrey ML, Bulow R, Hubner J et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. Gut 2018; 67: 138–145

[421] Ammann RW. The natural history of alcoholic chronic pancreatitis. Intern Med 2001; 40: 368–375

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[422] Anderson SW, Soto JA. Pancreatic duct evaluation: accuracy of portal venous phase 64 MDCT. Abdom Imaging 2009; 34: 55–63

[423] Dimcevski G, Erchinger FG, Havre R et al. Ultrasonography in diagnosing chronic pancreatitis: new aspects. World J Gastroenterol 2013; 19: 7247–7257

[424] Engjom T, Sangnes DA, Havre RF et al. Diagnostic Accuracy of Transabdominal Ultrasound in Chronic Pancreatitis. Ultrasound Med Biol 2017; 43: 735–743

[425] Takeda K, Goto H, Hirooka Y et al. Contrast-enhanced transabdominal ultrasonography in the diagnosis of pancreatic mass lesions. Acta Radiol 2003; 44: 103–106

[426] Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. Endoscopy 1993; 25: 555–564

[427] Catalano MF, Sahai A, Levy M et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. Gastrointest Endosc 2009; 69: 1251–1261

[428] Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A et al. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. Gastrointest Endosc 2002; 55: 507–511

[429] Janssen J, Schlorer E, Greiner L. EUS elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. Gastrointest Endosc 2007; 65: 971–978

[430] Mayerle J, Beyer G, Simon P et al. Prospective cohort study comparing transient EUS guided elastography to EUS-FNA for the diagnosis of solid pancreatic mass lesions. Pancreatology 2016; 16: 110–114

[431] Saftoiu A, Gilja OH, Sidhu PS et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Elastography in Non-Hepatic Applications: Update 2018. Ultraschall Med 2019; 40: 425–453

[432] Issa Y, van Santvoort HC, Fockens P et al. Diagnosis and treatment in chronic pancreatitis: an international survey and case vignette study. HPB (Oxford) 2017; 19: 978–985

[433] Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. Gut 1984; 25: 756–759

[434] Bagul A, Siriwardena AK. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis. JOP 2006; 7: 390–396

[435] Schneider A, Lohr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. J Gastroenterol 2007; 42: 101–119

[436] Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 120: 682–707

[437] Whitcomb DC. North American Pancreatitis Study G. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. Clin Transl Gastroenterol 2019; 10: e00027

[438] Buchler MW, Martignoni ME, Friess H et al. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. BMC Gastroenterol 2009; 9: 93

[439] Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T et al. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. J Gastroenterol 2010; 45: 584–591

[440] Beyer G, Mahajan UM, Budde C et al. Development and Validation of a Chronic Pancreatitis Prognosis Score in 2 Independent Cohorts. Gastroenterology 2017; 153: 1544–1554 e1542

[441] Issa Y, van Santvoort HC, van Dieren S et al. Diagnosing Chronic Pancreatitis: Comparison and Evaluation of Different Diagnostic Tools. Pancreas 2017; 46: 1158–1164

[442] Catalano MF, Sahai A, Levy M et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. Gastrointest Endosc 2009; 69: 1251–1261

[443] Beyer G, Habtezion A, Werner J et al. Chronic pancreatitis. The Lancet 2020; 396: 499–512

[444] Delcore R, Rodriguez FJ, Thomas JH et al. The role of pancreatojejunostomy in patients without dilated pancreatic ducts. Am J Surg 1994; 168: 598–601; discussion 601-592

[445] Malfertheiner P, Mayer D, Buchler M et al. Treatment of pain in chronic pancreatitis by inhibition of pancreatic secretion with octreotide. Gut 1995; 36: 450–454

[446] Lieb JG 2nd, Shuster JJ, Theriaque D et al. A pilot study of Octreotide LAR vs. octreotide tid for pain and quality of life in chronic pancreatitis. JOP 2009; 10: 518–522

[447] Olesen SS, Graversen C, Bouwense SA et al. Is Timing of Medical Therapy Related to Outcome in Painful Chronic Pancreatitis? Pancreas 2016; 45: 381–387

[448] Talukdar R, Lakhtakia S, Reddy DN et al. Ameliorating effect of antioxidants and pregabalin combination in pain recurrence after ductal clearance in chronic pancreatitis: Results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2016; 31: 1654–1662

[449] Gurusamy KS, Lusuku C, Davidson BR. Pregabalin for decreasing pancreatic pain in chronic pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2016; 2: Cd011522

[450] Shafiq N, Rana S, Bhasin D et al. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2009: Cd006302. doi:10.1002/14651858.CD006302.pub2

[451] de la Iglesia-Garcia D, Huang W, Szatmary P et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. Gut 2017; 66: 1354–1355

[452] Ahmed Ali U, Jens S, Busch OR et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2014: Cd008945. doi:10.1002/14651858.CD008945.pub2

[453] Zhou D, Wang W, Cheng X et al. Antioxidant therapy for patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. Clin Nutr 2015; 34: 627–634

[454] Talukdar R, Murthy HV, Reddy DN. Role of methionine containing antioxidant combination in the management of pain in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Pancreatology 2015; 15: 136–144

[455] Rustagi T, Njei B. Antioxidant therapy for pain reduction in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Pancreas 2015; 44: 812–818

[456] Gooshe M, Abdolghaffari AH, Nikfar S et al. Antioxidant therapy in acute, chronic and post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: An updated systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2015; 21: 9189–9208

[457] Wiese M, Gärtner S, Doller J et al. Nutritional management of chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Gastroenterol Hepatol 2021; 36: 588–600

[458] Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med 1996; 334: 1150–1155

[459] [Anonym]. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. N Engl J Med 1994; 330: 1029–1035

[460] Cartmell MT, O'Reilly DA, Porter C et al. A double-blind placebo-controlled trial of a leukotriene receptor antagonist in chronic pancreatitis in humans. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2004; 11: 255–259

[461] Hebuterne X, Hastier P, Peroux JL et al. Resting energy expenditure in patients with alcoholic chronic pancreatitis. Dig Dis Sci 1996; 41: 533–539

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[462] DiMagno EP, Clain JE, Layer P. Chronic pancreatitis. In: Go VL,, Hrsg. The pancreas Biology, pathobiology, and disease. New York: Raven Press; 1993: 665–706

[463] Twersky Y, Bank S. Nutritional deficiencies in chronic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 1989; 18: 543–565

[464] Layer P, von der Ohe MR, Holst JJ et al. Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption. Gastroenterology 1997; 112: 1624–1634

[465] DiMagno EP. Medical treatment of pancreatic insufficiency. Mayo Clin Proc 1979; 54: 435–442

[466] Braden B, Picard H, Caspary WF et al. Monitoring pancreatin supplementation in cystic fibrosis patients with the 13C-Hiolein breath test: evidence for normalized fat assimilation with high dose pancreatin therapy. Z Gastroenterol 1997; 35: 123–129

[467] Dominguez Munoz JE. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. Best Pract Res Clin Gastroenterol 24: 233–241

[468] Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? JOP 11: 158–162

[469] Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Vilarino-Insua M et al. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 484–488

[470] Keller J, Aghdassi AA, Lerch MM et al. Tests of pancreatic exocrine function – clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009; 23: 425–439

[471] Lembcke B, Konle O, Duan LP et al. Lack of accuracy of plasma alpha-amino nitrogen profiles as an indicator of exocrine pancreatic function both after continuous and bolus stimulation of the pancreas with secretin and cholecystokinin-pancreozymin. Z Gastroenterol 1994; 32: 679–683

[472] Loser C, Brauer C, Aygen S et al. Comparative clinical evaluation of the 13C-mixed triglyceride breath test as an indirect pancreatic function test. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 327–334

[473] Loser C, Mollgaard A, Aygen S et al. 13C-starch breath test–comparative clinical evaluation of an indirect pancreatic function test. Z Gastroenterol 1997; 35: 187–194

[474] Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. Gut 1996; 39: 580–586

[475] Ritz MA, Fraser RJ, Di Matteo AC et al. Evaluation of the 13C-triolein breath test for fat malabsorption in adult patients with cystic fibrosis. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19: 448–453

[476] Ventrucci M, Cipolla A, Ubalducci GM et al. 13C labelled cholesteryl octanoate breath test for assessing pancreatic exocrine insufficiency. Gut 1998; 42: 81–87

[477] Ventrucci M, Gullo L, Daniele C et al. Pancreolauryl test for pancreatic exocrine insufficiency. Am J Gastroenterol 1983; 78: 806–809

[478] Weiss FU, Budde C, Lerch MM. Specificity of a Polyclonal Fecal Elastase ELISA for CELA3. PLoS One 2016; 11: e0159363

[479] DiMagno EP, Malagelada JR, Go VL et al. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. N Engl J Med 1977; 296: 1318–1322

[480] Graham DY. Enzyme replacement therapy of exocrine pancreatic insufficiency in man. Relations between in vitro enzyme activities and in vivo potency in commercial pancreatic extracts. N Engl J Med 1977; 296: 1314–1317

[481] Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M et al. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 993–1000

[482] Kolbel C, Layer P, Hotz J et al. Effect of an acid protected, micro-encapsulated pancreatin preparation on pancreatogenic steatorrhea. Med Klin (Munich) 1986; 81: 85–86

[483] Meyer JH, Lake R, Elashoff JD. Postcibal gastric emptying of pancreatin pellets: effects of dose and meal oil. Dig Dis Sci 2001; 46: 1846–1852

[484] Regan PT, Malagelada JR, DiMagno EP et al. Comparative effects of antacids, cimetidine and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency. N Engl J Med 1977; 297: 854–858

[485] Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? Jop 2010; 11: 158–162

[486] Whitehead AM. Study to compare the enzyme activity, acid resistance and dissolution characteristics of currently available pancreatic enzyme preparations. Pharm Weekbl Sci 1988; 10: 12–16

[487] Suzuki A, Mizumoto A, Sarr MG et al. Bacterial lipase and high-fat diets in canine exocrine pancreatic insufficiency: a new therapy of steatorrhea? Gastroenterology 1997; 112: 2048–2055

[488] Malesci A, Mariani A, Mezzi G et al. New enteric-coated high-lipase pancreatic extract in the treatment of pancreatic steatorrhea. J Clin Gastroenterol 1994; 18: 32–35

[489] Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. Am J Gastroenterol 2010; 105: 2276–2286

[490] Thorat V, Reddy N, Bhatia S et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis–a double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36: 426–436

[491] Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J 2017; 5: 153–199

[492] Capurso G, Signoretti M, Archibugi L et al. Systematic review and meta-analysis: Small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. United European Gastroenterol J 2016; 4: 697–705

[493] Smyth RL, van Velzen D, Smyth AR et al. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. Lancet (London, England) 1994; 343: 85–86

[494] Smyth RL, Ashby D, O'Hea U et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study. Lancet (London, England) 1995; 346: 1247–1251

[495] Serban DE, Florescu P, Miu N. Fibrosing colonopathy revealing cystic fibrosis in a neonate before any pancreatic enzyme supplementation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35: 356–359

[496] Taylor CJ. Fibrosing colonopathy unrelated to pancreatic enzyme supplementation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35: 268–269

[497] Waters BL. Cystic fibrosis with fibrosing colonopathy in the absence of pancreatic enzymes. Pediatr Dev Pathol 1998; 1: 74–78

[498] Connett GJ, Lucas JS, Atchley JT et al. Colonic wall thickening is related to age and not dose of high strength pancreatin microspheres in children with cystic fibrosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 181–183

[499] O'Keefe SJ, Cariem AK, Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2001; 32: 319–323

[500] Whitcomb DC, Bodhani A, Beckmann K et al. Efficacy and Safety of Pancrelipase/Pancreatin in Patients With Exocrine Pancreatic Insufficiency and a Medical History of Diabetes Mellitus. Pancreas 2016; 45: 679–686

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[501] Ebert R, Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. Diabetologia 1980; 19: 198–204

[502] Perano SJ, Couper JJ, Horowitz M et al. Pancreatic enzyme supplementation improves the incretin hormone response and attenuates postprandial glycemia in adolescents with cystic fibrosis: a randomized crossover trial. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 2486–2493

[503] Nicolas JM, Estruch R, Antunez E et al. Nutritional status in chronically alcoholic men from the middle socioeconomic class and its relation to ethanol intake. Alcohol Alcohol 1993; 28: 551–558

[504] Singh S, Midha S, Singh N et al. Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 353–359

[505] Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. Clin Nutr 2020; 39: 612–631

[506] Scolapio JS, Malhi-Chowla N, Ukleja A. Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28: 695–707

[507] Caliari S, Benini L, Sembenini C et al. Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 90–94

[508] Gianotti L, Meier R, Lobo DN et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: pancreas. Clin Nutr 2009; 28: 428–435

[509] Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. Clin Nutr 2006; 25: 275–284

[510] Gullo L, Barbara L, Labo G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. Gastroenterology 1988; 95: 1063–1068

[511] Chauhan S, Forsmark CE. Pain management in chronic pancreatitis: A treatment algorithm. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010; 24: 323–335

[512] Drewes AM, Kempeneers MA, Andersen DK et al. Controversies on the endoscopic and surgical management of pain in patients with chronic pancreatitis: pros and cons! Gut 2019; 68: 1343–1351

[513] Beyer G, Habtezion A, Werner J et al. Chronic pancreatitis. Lancet 2020; 396: 499–512

[514] Kleeff J, Stöß C, Mayerle J et al. Evidence-Based Surgical Treatments for Chronic Pancreatitis. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 489–496

[515] Díte P, Ruzicka M, Zboril V et al. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. Endoscopy 2003; 35: 553–558

[516] Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. Gastroenterology 2011; 141: 1690–1695

[517] Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. N Engl J Med 2007; 356: 676–684

[518] Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ et al. Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. Jama 2020; 323: 237–247

[519] Fusaroli P, Jenssen C, Hocke M et al. EFSUMB Guidelines on Interventional Ultrasound (INVUS), Part V – EUS-Guided Therapeutic Interventions (short version). Ultraschall Med 2016; 37: 412–420

[520] Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2395–2406

[521] Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997; 15: 2403–2413

[522] Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 304: 1073–1081

[523] Bachmann K, Tomkoetter L, Erbes J et al. Beger and Frey procedures for treatment of chronic pancreatitis: comparison of outcomes at 16-year follow-up. J Am Coll Surg 2014; 219: 208–216

[524] Seza K, Yamaguchi T, Ishihara T et al. A long-term controlled trial of endoscopic pancreatic stenting for treatment of main pancreatic duct stricture in chronic pancreatitis. Hepatogastroenterology 2011; 58: 2128–2131

[525] Beger HG, Schlosser W, Friess HM et al. Duodenum-preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease: a single-center 26-year experience. Ann Surg 1999; 230: 512–519; discussion 519-523

[526] Diener MK, Hüttner FJ, Kieser M et al. Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial. Lancet 2017; 390: 1027–1037

[527] Devière J, Nageshwar Reddy D, Püspök A et al. Successful management of benign biliary strictures with fully covered self-expanding metal stents. Gastroenterology 2014; 147: 385–395; quiz e315

[528] Perri V, Boškoski I, Tringali A et al. Fully covered self-expandable metal stents in biliary strictures caused by chronic pancreatitis not responding to plastic stenting: a prospective study with 2 years of follow-up. Gastrointest Endosc 2012; 75: 1271–1277

[529] Poley J-W, Cahen DL, Metselaar HJ et al. A prospective group sequential study evaluating a new type of fully covered self-expandable metal stent for the treatment of benign biliary strictures (with video). Gastrointest Endosc 2012; 75: 783–789

[530] Schmidt A, Pickartz T, Lerch MM et al. Effective treatment of benign biliary strictures with a removable, fully covered, self-expandable metal stent: A prospective, multicenter European study. United European Gastroenterol J 2017; 5: 398–407

[531] Lakhtakia S, Reddy N, Dolak W et al. Long-term outcomes after temporary placement of a self-expanding fully covered metal stent for benign biliary strictures secondary to chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc 2020; 91: 361–369.e363

[532] Cahen DL, van Berkel AM, Oskam D et al. Long-term results of endoscopic drainage of common bile duct strictures in chronic pancreatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 103–108

[533] Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. N Engl J Med 2007; 356: 676–684

[534] Catalano MF, Linder JD, George S et al. Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents. Gastrointest Endosc 2004; 60: 945–952

[535] Ohyama H, Mikata R, Ishihara T et al. Efficacy of multiple biliary stenting for refractory benign biliary strictures due to chronic calcifying pancreatitis. World J Gastrointest Endosc 2017; 9: 12–18

[536] Khan MA, Baron TH, Kamal F et al. Efficacy of self-expandable metal stents in management of benign biliary strictures and comparison with multiple plastic stents: a meta-analysis. Endoscopy 2017; 49: 682–694

[537] Kahl S, Zimmermann S, Genz I et al. Risk factors for failure of endoscopic stenting of biliary strictures in chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2448–2453

[538] Mayerle J, Anz D, D'Haese JG et al. Endoscopic and surgical treatment of chronic pancreatitis. Internist (Berl) 2019; 60: 235–246

[539] Lerch MM, Stier A, Wahnschaffe U et al. Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 614–621

[540] Bartoli E, Delcenserie R, Yzet T et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis. Gastroenterol Clin Biol 2005; 29: 515–521

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[541] Cheruvu CV, Clarke MG, Prentice M et al. Conservative treatment as an option in the management of pancreatic pseudocyst. Annals of the Royal College of Surgeons of England 2003; 85: 313–316

[542] Nealon WH, Walser E. Duct drainage alone is sufficient in the operative management of pancreatic pseudocyst in patients with chronic pancreatitis. Ann Surg 2003; 237: 614–620; discussion 620-612

[543] Traverso LW, Tompkins RK, Urrea PT et al. Surgical treatment of chronic pancreatitis. Twenty-two years' experience. Ann Surg 1979; 190: 312–319

[544] Usatoff V, Brancatisano R, Williamson RC. Operative treatment of pseudocysts in patients with chronic pancreatitis. Br J Surg 2000; 87: 1494–1499

[545] Johnson MD, Walsh RM, Henderson JM et al. Surgical versus nonsurgical management of pancreatic pseudocysts. J Clin Gastroenterol 2009; 43: 586–590

[546] Gurusamy KS, Pallari E, Hawkins N et al. Management strategies for pancreatic pseudocysts. Cochrane Database Syst Rev 2016; 4: CD011392

[547] Jiang TA, Xie LT. Algorithm for the multidisciplinary management of hemorrhage in EUS-guided drainage for pancreatic fluid collections. World J Clin Cases 2018; 6: 308–321

[548] Gouyon B, Lévy P, Ruszniewski P et al. Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis. Gut 1997; 41: 821–825

[549] Bradley EL, Clements JL Jr, Gonzalez AC. The natural history of pancreatic pseudocysts: a unified concept of management. Am J Surg 1979; 137: 135–141

[550] Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P et al. Pancreatic pseudocysts: prognostic factors for their development and their spontaneous resolution in the setting of acute pancreatitis. Pancreatology 2012; 12: 85–90

[551] Teoh AYB, Dhir V, Kida M et al. Consensus guidelines on the optimal management in interventional EUS procedures: results from the Asian EUS group RAND/UCLA expert panel. Gut 2018; 67: 1209–1228

[552] Kamal A, Singh VK, Akshintala VS et al. CT and MRI assessment of symptomatic organized pancreatic fluid collections and pancreatic duct disruption: an interreader variability study using the revised Atlanta classification 2012. Abdom Imaging 2015; 40: 1608–1616

[553] Rana SS, Chaudhary V, Sharma R et al. Comparison of abdominal ultrasound, endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging in detection of necrotic debris in walled-off pancreatic necrosis. Gastroenterol Rep (Oxf) 2016; 4: 50–53

[554] Delhaye M, Matos C, Devière J. Endoscopic management of chronic pancreatitis. Gastrointestinal endoscopy clinics of North America 2003; 13: 717–742

[555] Kwon CI, Gromski MA, Sherman S et al. Clinical response to dorsal duct drainage via the minor papilla in refractory obstructing chronic calcific pancreatitis. Endoscopy 2017; 49: 371–377

[556] Bang JY, Wilcox CM, Trevino J et al. Factors impacting treatment outcomes in the endoscopic management of walled-off pancreatic necrosis. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28: 1725–1732

[557] Arvanitakis M, Delhaye M, Bali MA et al. Pancreatic-fluid collections: a randomized controlled trial regarding stent removal after endoscopic transmural drainage. Gastrointest Endosc 2007; 65: 609–619

[558] Drake LM, Anis M, Lawrence C. Accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography in identifying pancreatic duct disruption. J Clin Gastroenterol 2012; 46: 696–699

[559] Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Updated August 2018. Endoscopy 2019; 51: 179–193

[560] Barthet M, Sahel J, Bodiou-Bertei C et al. Endoscopic transpapillary drainage of pancreatic pseudocysts. Gastrointest Endosc 1995; 42: 208–213

[561] Yang D, Amin S, Gonzalez S et al. Transpapillary drainage has no added benefit on treatment outcomes in patients undergoing EUS-guided transmural drainage of pancreatic pseudocysts: a large multicenter study. Gastrointest Endosc 2016; 83: 720–729

[562] Barthet M, Lamblin G, Gasmi M et al. Clinical usefulness of a treatment algorithm for pancreatic pseudocysts. Gastrointest Endosc 2008; 67: 245–252

[563] Hookey LC, Debroux S, Delhaye M et al. Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques, and outcomes. Gastrointest Endosc 2006; 63: 635–643

[564] Cahen D, Rauws E, Fockens P et al. Endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts: long-term outcome and procedural factors associated with safe and successful treatment. Endoscopy 2005; 37: 977–983

[565] Libera ED, Siqueira ES, Morais M et al. Pancreatic pseudocysts transpapillary and transmural drainage. HPB Surg 2000; 11: 333–338

[566] Binmoeller KF, Seifert H, Walter A et al. Transpapillary and transmural drainage of pancreatic pseudocysts. Gastrointest Endosc 1995; 42: 219–224

[567] Eleftherladis N, Dinu F, Delhaye M et al. Long-term outcome after pancreatic stenting in severe chronic pancreatitis. Endoscopy 2005; 37: 223–230

[568] Farnbacher MJ, Mühldorfer S, Wehler M et al. Interventional endoscopic therapy in chronic pancreatitis including temporary stenting: a definitive treatment? Scand J Gastroenterol 2006; 41: 111–117

[569] Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A et al. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). Gastrointest Endosc 2008; 68: 1102–1111

[570] Panamonta N, Ngamruengphong S, Kijsirichareanchai K et al. Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural techniques have comparable treatment outcomes in draining pancreatic pseudocysts. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012; 24: 1355–1362

[571] Bang JY, Hawes RH, Varadarajulu S. Lumen-apposing metal stent placement for drainage of pancreatic fluid collections: predictors of adverse events. Gut 2020; 69: 1379–1381

[572] Bang JY, Wilcox CM, Trevino JM et al. Relationship between stent characteristics and treatment outcomes in endoscopic transmural drainage of uncomplicated pancreatic pseudocysts. Surg Endosc 2014; 28: 2877–2883

[573] Lin H, Zhan XB, Sun SY et al. Stent selection for endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections: a multicenter study in china. Gastroenterol Res Pract 2014; 2014: 193562

[574] Panwar R, Singh PM. Efficacy and safety of metallic stents in comparison to plastic stents for endoscopic drainage of peripancreatic fluid collections: a meta-analysis and trial sequential analysis. Clin J Gastroenterol 2017; 10: 403–414

[575] Yoon SB, Lee IS, Choi MG. Metal versus plastic stents for drainage of pancreatic fluid collection: A meta-analysis. United European Gastroenterol J 2018; 6: 729–738

[576] Chen YI, Khashab MA, Adam V et al. Plastic stents are more cost-effective than lumen-apposing metal stents in management of pancreatic pseudocysts. Endosc Int Open 2018; 6: E780–E788

[577] Chen YI, Barkun AN, Adam V et al. Cost-effectiveness analysis comparing lumen-apposing metal stents with plastic stents in the management of pancreatic walled-off necrosis. Gastrointest Endosc 2018; 88: 267–276.e261

[578] Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. Endoscopy 2018; 50: 524–546

[579] Tanaka M, Chari S, Adsay V et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Pancreatology 2006; 6: 17–32

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[580] [Anonym]. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. Gut 2018; 67: 789–804

[581] Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. Pancreatology 2017; 17: 738–753

[582] Grützmann R, Niedergethmann M, Pilarsky C et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: biology, diagnosis, and treatment. Oncologist 2010; 15: 1294–1309

[583] Megibow AJ, Baker ME, Gore RM et al. The incidental pancreatic cyst. Radiol Clin North Am 2011; 49: 349–359

[584] Werner JB, Bartosch-Härlid A, Andersson R. Cystic pancreatic lesions: current evidence for diagnosis and treatment. Scand J Gastroenterol 2011; 46: 773–788

[585] Udd M, Leppaniemi AK, Bidel S et al. Treatment of bleeding pseudoaneurysms in patients with chronic pancreatitis. World J Surg 2007; 31: 504–510

[586] van Huijgevoort NCM, Veld JV, Fockens P et al. Success of extracorporeal shock wave lithotripsy and ERCP in symptomatic pancreatic duct stones: a systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open 2020; 8: E1070–E1085

[587] Saghir SM, Mashiana HS, Mohan BP et al. Efficacy of pancreatoscopy for pancreatic duct stones: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2020; 26: 5207–5219

[588] Treacy PJ, Worthley CS. Pancreatic stents in the management of chronic pancreatitis. Aust N Z J Surg 1996; 66: 210–213

[589] Rösch T, Daniel S, Scholz M et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. Endoscopy 2002; 34: 765–771

[590] Menges M, Lerch MM, Zeitz M. The double duct sign in patients with malignant and benign pancreatic lesions. Gastrointest Endosc 2000; 52: 74–77

[591] Jafri M, Sachdev A, Sadiq J et al. Efficacy of Endotherapy in the Treatment of Pain Associated With Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Jop 2017; 18: 125–132

[592] Costamagna G, Bulajic M, Tringali A et al. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results. Endoscopy 2006; 38: 254–259

[593] Tringali A, Bove V, Vadalà di Prampero SF et al. Long-term follow-up after multiple plastic stenting for refractory pancreatic duct strictures in chronic pancreatitis. Endoscopy 2019; 51: 930–935

[594] Tringali A, Vadalà di Prampero SF, Landi R et al. Fully covered self-expandable metal stents to dilate persistent pancreatic strictures in chronic pancreatitis: long-term follow-up from a prospective study. Gastrointest Endosc 2018; 88: 939–946

[595] Korpela T, Udd M, Lindström O et al. Fully covered self-expanding metal stents for benign refractory pancreatic duct strictures in chronic pancreatitis. Scand J Gastroenterol 2019; 54: 365–370

[596] Dumonceau J-M, Costamagna G, Tringali A et al. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. Gut 2007; 56: 545–552

[597] Ito K, Igarashi Y, Okano N et al. Efficacy of combined endoscopic lithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy, and additional electrohydraulic lithotripsy using the SpyGlass direct visualization system or X-ray guided EHL as needed, for pancreatic lithiasis. Biomed Res Int 2014; 2014: 732781

[598] Kuftinec G, Zavadski Y, Tejaswi S. Digital pancreatoscopy with electrohydraulic lithotripsy to treat a pancreatic duct stone. VideoGIE 2017; 2: 205–207

[599] Gutt C, Jenssen C, Barreiros AP et al. Updated S3-Guideline for Prophylaxis, Diagnosis and Treatment of Gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and German Society for Surgery of the Alimentary Tract (DGAV) – AWMF Registry 021/008. Z Gastroenterol 2018; 56: 912–966

[600] Abdallah AA, Krige JEJ, Bornman PC. Biliary tract obstruction in chronic pancreatitis. HPB (Oxford) 2007; 9: 421–428

[601] Frey CF, Suzuki M, Isaji S. Treatment of chronic pancreatitis complicated by obstruction of the common bile duct or duodenum. World J Surg 1990; 14: 59–69

[602] Park JS, Lee SS, Song TJ et al. Long-term outcomes of covered self-expandable metal stents for treating benign biliary strictures. Endoscopy 2016; 48: 440–447

[603] Moran RA, Coté GA. EXPAND your practice by using fully covered metallic stents as first-line treatment for chronic pancreatitis-induced bile duct strictures. Gastrointest Endosc 2020; 91: 370–372

[604] Coté GA, Slivka A, Tarnasky P et al. Effect of Covered Metallic Stents Compared With Plastic Stents on Benign Biliary Stricture Resolution: A Randomized Clinical Trial. Jama 2016; 315: 1250–1257

[605] Haapamäki C, Kylänpää L, Udd M et al. Randomized multicenter study of multiple plastic stents vs. covered self-expandable metallic stent in the treatment of biliary stricture in chronic pancreatitis. Endoscopy 2015; 47: 605–610

[606] Lawrence C, Romagnuolo J, Payne KM et al. Low symptomatic premature stent occlusion of multiple plastic stents for benign biliary strictures: comparing standard and prolonged stent change intervals. Gastrointest Endosc 2010; 72: 558–563

[607] van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. N Engl J Med 2010; 362: 129–137

[608] Bolm L, Petrova E, Woehrmann L et al. The impact of preoperative biliary stenting in pancreatic cancer: A case-matched study from the German nationwide pancreatic surgery registry (DGAV StuDoQ|Pancreas). Pancreatology 2019; 19: 985–993

[609] Darnell EP, Wang TJ, Lumish MA et al. Preoperative cholangitis is an independent risk factor for mortality in patients after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. Am J Surg 2020. doi:10.1016/j.amjsurg.2020.07.025

[610] De Pastena M, Marchegiani G, Paiella S et al. Impact of preoperative biliary drainage on postoperative outcome after pancreaticoduodenectomy: An analysis of 1500 consecutive cases. Dig Endosc 2018; 30: 777–784

[611] Cho JH, Yoon YS, Kim EJ et al. A multicenter prospective randomized controlled trial for preoperative biliary drainage with uncovered metal versus plastic stents for resectable periampullary cancer. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2020. doi:10.1002/jhbp.811

[612] Seo DW, Sherman S, Dua KS et al. Covered and uncovered biliary metal stents provide similar relief of biliary obstruction during neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a randomized trial. Gastrointest Endosc 2019; 90: 602–612.e604

[613] Jawad ZAR, Kyriakides C, Pai M et al. Surgery remains the best option for the management of pain in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. Asian journal of surgery 2017; 40: 179–185

[614] D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE et al. Treatment options in painful chronic pancreatitis: a systematic review. HPB (Oxford) 2014; 16: 512–521

[615] Dite P, Ruzicka M, Zboril V et al. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. Endoscopy 2003; 35: 553–558

[616] Dhar VK, Levinsky NC, Xia BT et al. The natural history of chronic pancreatitis after operative intervention: The need for revisional operation. Surgery 2016; 160: 977–986

[617] Seelig MH, Chromik AM, Weyhe D et al. Pancreatic redo procedures: to do or not to do – this is the question. J Gastrointest Surg 2007; 11: 1175–1182

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[618] Wilson GC, Sutton JM, Smith MT et al. Completion pancreatectomy and islet cell autotransplantation as salvage therapy for patients failing previous operative interventions for chronic pancreatitis. Surgery 2015; 158: 872–878; discussion 879-880

[619] Bellin MD, Freeman ML, Gelrud A et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest. Pancreatology 2014; 14: 27–35

[620] Hartwig W, Gluth A, Hinz U et al. Total pancreatectomy for primary pancreatic neoplasms: renaissance of an unpopular operation. Ann Surg 2015; 261: 537–546

[621] Kleeff J, Stoss C, Mayerle J et al. Evidence-Based Surgical Treatments for Chronic Pancreatitis. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 489–496

[622] Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY et al. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. Ann Surg 2007; 246: 173–180

[623] Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2395–2406

[624] Ahmed Ali U, Issa Y, Bruno MJ et al. Early surgery versus optimal current step-up practice for chronic pancreatitis (ESCAPE): design and rationale of a randomized trial. BMC Gastroenterol 2013; 13: 49

[625] Kloppel G. Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions. Mod Pathol 2007; 20 (Suppl. 1): S113–S131

[626] Zhang L, Chari S, Smyrk TC et al. Autoimmune pancreatitis (AIP) type 1 and type 2: an international consensus study on histopathologic diagnostic criteria. Pancreas 2011; 40: 1172–1179

[627] Kahl S, Zimmermann S, Genz I et al. Risk factors for failure of endoscopic stenting of biliary strictures in chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2448–2453

[628] Klempa I, Spatny M, Menzel J et al. Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving resection of the head of the pancreas versus Whipple's operation. Chirurg 1995; 66: 350–359

[629] Büchler MW, Friess H, Müller MW et al. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis. Am J Surg 1995; 169: 65–69; discussion 69-70

[630] Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC et al. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. Ann Surg 1998; 228: 771–779

[631] Farkas G, Leindler L, Daroczi M et al. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. Langenbecks Arch Surg 2006; 391: 338–342

[632] Diener MK, Huttner FJ, Kieser M et al. Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial. Lancet 2017; 390: 1027–1037

[633] Strate T, Taherpour Z, Bloechle C et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the beger and frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis. Ann Surg 2005; 241: 591–598

[634] Köninger J, Seiler CM, Sauerland S et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection–a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification (ISRCTN No. 50638764). Surgery 2008; 143: 490–498

[635] Duval MK Jr. Caudal pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis; operative criteria and technique. Surg Clin North Am 1956: 831–839. doi:10.1016/s0039-6109(16)34931-3

[636] Partington PF. Chronic pancreatitis treated by Roux type jejunal anastomosis to the biliary tract. AMA archives of surgery 1952; 65: 532–542

[637] [Anonym]. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: treatment of pain in chronic pancreatitis. Gastroenterology 1998; 115: 763–764

[638] Jimenez RE, Fernandez-Del Castillo C, Rattner DW et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in the treatment of chronic pancreatitis. World J Surg 2003; 27: 1211–1216

[639] Buchler MW, Warshaw AL. Resection versus drainage in treatment of chronic pancreatitis. Gastroenterology 2008; 134: 1605–1607

[640] Xiao W, Zhu J, Peng L et al. The role of central pancreatectomy in pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford) 2018; 20: 896–904

[641] Iacono C, Verlato G, Ruzzenente A et al. Systematic review of central pancreatectomy and meta-analysis of central versus distal pancreatectomy. Br J Surg 2013; 100: 873–885

[642] Sheetz KH, Dimick JB, Nathan H. Centralization of High-Risk Cancer Surgery Within Existing Hospital Systems. J Clin Oncol 2019; 37: 3234–3242

[643] Wellner UF, Grützmann R, Keck T et al. Quality indicators for pancreatic surgery: Scientific derivation and clinical relevance. Chirurg 2018; 89: 32–39

[644] Aghdassi AA, Schneider A, Kahl M et al. Analysis of lifestyle factors in patients with concomitant chronic pancreatitis and liver cirrhosis. Pancreatology 2017; 17: 698–705

[645] Bang UC, Benfield T, Bendtsen F et al. The risk of fractures among patients with cirrhosis or chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 320–326

[646] Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L et al. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. Gastroenterology 2014; 146: 989–994

[647] Bexelius TS, Ljung R, Mattsson F et al. Cardiovascular disease and risk of acute pancreatitis in a population-based study. Pancreas 2013; 42: 1011–1015

[648] Chen CH, Lin CL, Jeng LB. Association between chronic pancreatitis and urolithiasis: A population-based cohort study. PLoS One 2018; 13: e0194019

[649] Chen YL, Hsu CW, Cheng CC et al. Increased subsequent risk of inflammatory bowel disease association in patients with chronic pancreatitis: a nationwide population-based cohort study. Curr Med Res Opin 2017; 33: 1077–1082

[650] Chung WS, Lin CL. Comorbid risks of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism in patients with chronic pancreatitis: a nationwide cohort study. J Thromb Haemost 2016; 14: 98–104

[651] Goldacre MJ, Wotton CJ, Yeates D et al. Liver cirrhosis, other liver diseases, pancreatitis and subsequent cancer: record linkage study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 20: 384–392

[652] Lai SW, Lin CL, Liao KF. Chronic pancreatitis correlates with increased risk of herpes zoster in a population-based retrospective cohort study. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2018; 25: 412–417

[653] Liao KF, Lai SW, Li CI et al. Diabetes mellitus correlates with increased risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study in Taiwan. J Gastroenterol Hepatol 2012; 27: 709–713

[654] Wang W, Liao Z, Li G et al. Incidence of pancreatic cancer in chinese patients with chronic pancreatitis. Pancreatology 2011; 11: 16–23

[655] Dumasy V, Delhaye M, Cotton F et al. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1350–1354

[656] Ueda J, Tanaka M, Ohtsuka T et al. Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: a multicenter retrospective analysis. Surgery 2013; 153: 357–364

[657] Dite P, Hermanova M, Trna J et al. The role of chronic inflammation: chronic pancreatitis as a risk factor of pancreatic cancer. Dig Dis 2012; 30: 277–283

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[658] Moran CE, Sosa EG, Martinez SM et al. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. Am J Gastroenterol 1997; 92: 867–871

[659] Teichmann J, Mann ST, Stracke H et al. Alterations of vitamin D3 metabolism in young women with various grades of chronic pancreatitis. Eur J Med Res 2007; 12: 347–350

[660] Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1467–1471

[661] Lowenfels AB, Sullivan T, Fiorianti J et al. The epidemiology and impact of pancreatic diseases in the United States. Curr Gastroenterol Rep 2005; 7: 90–95

[662] Levy P, Milan C, Pignon JP et al. Mortality factors associated with chronic pancreatitis. Unidimensional and multidimensional analysis of a medical-surgical series of 240 patients. Gastroenterology 1989; 96: 1165–1172

[663] Seicean A, Tantau M, Grigorescu M et al. Mortality risk factors in chronic pancreatitis. J Gastrointestin Liver Dis 2006; 15: 21–26

[664] McWilliams RR, Maisonneuve P, Bamlet WR et al. Risk Factors for Early-Onset and Very-Early-Onset Pancreatic Adenocarcinoma: A Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4) Analysis. Pancreas 2016; 45: 311–316

[665] Schnelldorfer T, Lewin DN, Adams DB. Operative management of chronic pancreatitis: longterm results in 372 patients. J Am Coll Surg 2007; 204: 1039–1045; discussion 1045-1037

[666] Muller MW, Friess H, Leitzbach S et al. Perioperative and follow-up results after central pancreatic head resection (Berne technique) in a consecutive series of patients with chronic pancreatitis. Am J Surg 2008; 196: 364–372

[667] Koninger J, Seiler CM, Sauerland S et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection–a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification (ISRCTN No. 50638764). Surgery 2008; 143: 490–498

[668] Pawlik TM, Laheru D, Hruban RH et al. Evaluating the impact of a single-day multidisciplinary clinic on the management of pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 2008; 15: 2081–2088

[669] Lennon AM, Manos LL, Hruban RH et al. Role of a multidisciplinary clinic in the management of patients with pancreatic cysts: a single-center cohort study. Ann Surg Oncol 2014; 21: 3668–3674

[670] Gooiker GA, Lemmens VE, Besselink MG et al. Impact of centralization of pancreatic cancer surgery on resection rates and survival. Br J Surg 2014; 101: 1000–1005

[671] Shelton CA, Umapathy C, Stello K et al. Hereditary Pancreatitis in the United States: Survival and Rates of Pancreatic Cancer. Am J Gastroenterol 2018; 113: 1376

[672] Hao L, Zeng XP, Xin L et al. Incidence of and risk factors for pancreatic cancer in chronic pancreatitis: A cohort of 1656 patients. Dig Liver Dis 2017; 49: 1249–1256

[673] Harinck F, Konings IC, Kluijt I et al. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. Gut 2016; 65: 1505–1513

[674] Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. J Clin Oncol 2016; 34: 2010–2019

[675] Bellin MD, Beilman GJ, Sutherland DE et al. How Durable Is Total Pancreatectomy and Intraportal Islet Cell Transplantation for Treatment of Chronic Pancreatitis? J Am Coll Surg 2019; 228: 329–339

[676] Canto MI, Harinck F, Hruban RH et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut 2013; 62: 339–347

[677] Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. J Pediatr 2008; 152: 106–110, 110 e101

[678] Park AJ, Latif SU, Ahmad MU et al. A comparison of presentation and management trends in acute pancreatitis between infants/toddlers and older children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 51: 167–170

[679] Antunes H, Nascimento J, Mesquita A et al. Acute pancreatitis in children: a tertiary hospital report. Scand J Gastroenterol 2014; 49: 642–647

[680] Patni N, Li X, Adams-Huet B et al. The prevalence and etiology of extreme hypertriglyceridemia in children: Data from a tertiary children's hospital. J Clin Lipidol 2018; 12: 305–310

[681] Randall MM, McDaniels S, Kyle K et al. Pancreatitis in pre-adolescent children: a 10 year experience in the pediatric emergency department. BMC Emerg Med 2019; 19: 71

[682] Giri AK, Midha S, Banerjee P et al. Common Variants in CLDN2 and MORC4 Genes Confer Disease Susceptibility in Patients with Chronic Pancreatitis. PLoS ONE 2016; 11: e0147345

[683] Broide E, Dotan I, Weiss B et al. Idiopathic pancreatitis preceding the diagnosis of inflammatory bowel disease is more frequent in pediatric patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52: 714–717

[684] Scheers I, Palermo JJ, Freedman S et al. Autoimmune Pancreatitis in Children: Characteristic Features, Diagnosis, and Management. Am J Gastroenterol 2017; 112: 1604–1611

[685] Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Risk of pancreatitis in 14000 individuals with celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 1347–1353

[686] de Buys Roessingh AS, de Lagausie P, Baudoin V et al. Gastrointestinal complications of post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. Eur J Pediatr Surg 2007; 17: 328–334

[687] Witt H, Kage A, Luck W et al. Alpha1-antitrypsin genotypes in patients with chronic pancreatitis. Scand J Gastroenterol 2002; 37: 356–359

[688] Rosendahl J, Landt O, Bernadova J et al. CFTR, SPINK1, CTRC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated? Gut 2013; 62: 582–592

[689] De Boeck K, Weren M, Proesmans M et al. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. Pediatrics 2005; 115: e463–e469

[690] Gumaste VV, Roditis N, Mehta D et al. Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 1993; 88: 2051–2055

[691] Masamune A, Kikuta K, Hamada S et al. Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2018; 53: 152–160

[692] Keim V, Witt H, Bauer N et al. The course of genetically determined chronic pancreatitis. JOP 2003; 4: 146–154

[693] Abu-El-Haija M, Kumar S, Quiros JA et al. Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 66: 159–176

[694] Coffey MJ, Nightingale S, Ooi CY. Serum lipase as an early predictor of severity in pediatric acute pancreatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 56: 602–608

[695] Tenner S, Baillie J, DeWitt J et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013; 108: 1400–1415; 1416

[696] Ventrucci M, Pezzilli R, Naldoni P et al. Serum pancreatic enzyme behavior during the course of acute pancreatitis. Pancreas 1987; 2: 506–509

[697] Carrere J, Estevenon JP, Guy-Crotte O et al. Physiologically elevated concentration of serum trypsin-like immunoreactivity in newborns. Comparison with lipase. Biol Neonate 1986; 49: 113–120

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[698] Cleghorn G, Durie P, Benjamin L et al. The ontogeny of serum immunoreactive pancreatic lipase and cationic trypsinogen in the premature human infant. Biol Neonate 1988; 53: 10–16

[699] Keating JP, Lowe ME. Persistent hyperlipasemia caused by macrolipase in an adolescent. J Pediatr 2002; 141: 129–131

[700] Abu-El-Haija M, Lin TK, Palermo J. Update to the management of pediatric acute pancreatitis: highlighting areas in need of research. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 58: 689–693

[701] Lowe ME, Greer JB. Pancreatitis in children and adolescents. Curr Gastroenterol Rep 2008; 10: 128–135

[702] Siegel MJ, Martin KW, Worthington JL. Normal and abnormal pancreas in children: US studies. Radiology 1987; 165: 15–18

[703] Baker ME, Nelson RC, Rosen MP et al. ACR Appropriateness Criteria(R) acute pancreatitis. Ultrasound Q 2014; 30: 267–273

[704] American Gastroenterological Association Institute on "Management of Acute Pancreatits" Clinical P, Economics C, Board AGAIG. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. Gastroenterology 2007; 132: 2019–2021

[705] Darge K, Anupindi S. Pancreatitis and the role of US, MRCP and ERCP. Pediatr Radiol 2009; 39 (Suppl. 2): S153–S157

[706] Gariepy CE, Heyman MB, Lowe ME et al. Causal Evaluation of Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis in Children: Consensus From the INSPPIRE Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64: 95–103

[707] Varadarajulu S, Wilcox CM, Eloubeidi MA. Impact of EUS in the evaluation of pancreaticobiliary disorders in children. Gastrointest Endosc 2005; 62: 239–244

[708] Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. Gut 2009; 58: 97–103

[709] Witt H, Luck W, Becker M. A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. Gastroenterology 1999; 117: 7–10

[710] Durno C, Corey M, Zielenski J et al. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. Gastroenterology 2002; 123: 1857–1864

[711] Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. Gastroenterology 2011; 140: 153–161

[712] Audrezet MP, Chen JM, Le Marechal C et al. Determination of the relative contribution of three genes-the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, the cationic trypsinogen gene, and the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene-to the etiology of idiopathic chronic pancreatitis. Eur J Hum Genet 2002; 10: 100–106

[713] Cohn JA, Neoptolemos JP, Feng J et al. Increased risk of idiopathic chronic pancreatitis in cystic fibrosis carriers. Hum Mutat 2005; 26: 303–307

[714] LaRusch J, Jung J, General IJ et al. Mechanisms of CFTR functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis. PLoS Genet 2014; 10: e1004376

[715] Szabo FK, Fei L, Cruz LA et al. Early Enteral Nutrition and Aggressive Fluid Resuscitation are Associated with Improved Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis. J Pediatr 2015; 167: 397–402 e391

[716] Cheng CL, Fogel EL, Sherman S et al. Diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children: a large series report. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41: 445–453

[717] Enestvedt BK, Tofani C, Lee DY et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the pediatric population is safe and efficacious. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 57: 649–654

[718] Giefer MJ, Kozarek RA. Technical outcomes and complications of pediatric ERCP. Surg Endosc 2015; 29: 3543–3550

[719] Limketkai BN, Chandrasekhara V, Kalloo AN et al. Comparison of performance and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography across pediatric age groups. Dig Dis Sci 2013; 58: 2653–2660

[720] Paris C, Bejjani J, Beaunoyer M et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography is useful and safe in children. J Pediatr Surg 2010; 45: 938–942

[721] Troendle DM, Barth BA. ERCP can be safely and effectively performed by a pediatric gastroenterologist for choledocholithiasis in a pediatric facility. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 57: 655–658

[722] Usatin D, Fernandes M, Allen IE et al. Complications of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Pediatric Patients; A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. J Pediatr 2016; 179: 160–165 e163

[723] Vegting IL, Tabbers MM, Taminiau JAJM et al. Is endoscopic retrograde cholangiopancreatography valuable and safe in children of all ages? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48: 66–71

[724] Weber TR, Keller MS. Operative management of chronic pancreatitis in children. Arch Surg 2001; 136: 550–554

[725] Chiu B, Lopoo J, Superina RA. Longitudinal pancreaticojejunostomy and selective biliary diversion for chronic pancreatitis in children. J Pediatr Surg 2006; 41: 946–949

[726] Laje P, Adzick NS. Modified Puestow procedure for the management of chronic pancreatitis in children. J Pediatr Surg 2013; 48: 2271–2275

[727] Chromik AM, Seelig MH, Saewe B et al. Tailored resective pancreatic surgery for pediatric patients with chronic pancreatitis. J Pediatr Surg 2008; 43: 634–643

[728] Bellin MD, Forlenza GP, Majumder K et al. Total Pancreatectomy With Islet Autotransplantation Resolves Pain in Young Children With Severe Chronic Pancreatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64: 440–445

[729] Dzakovic A, Superina R. Acute and chronic pancreatitis: surgical management. Semin Pediatr Surg 2012; 21: 266–271

[730] Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37: 591–595

[731] Morinville VD, Husain SZ, Bai H et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 55: 261–265

[732] Abu-El-Haija M, Wilhelm R, Heinzman C et al. Early Enteral Nutrition in Children With Acute Pancreatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 62: 453–456

[733] Abu-El-Haija M, Uc A, Werlin SL et al. Nutritional Considerations in Pediatric Pancreatitis: A Position Paper from the NASPGHAN Pancreas Committee and ESPGHAN Cystic Fibrosis/Pancreas Working Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 67: 131–143

[734] Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee. J Pediatr 1995; 127: 681–684

[735] Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc 2008; 108: 832–839

[736] Carroccio A, Pardo F, Montalto G et al. Use of famotidine in severe exocrine pancreatic insufficiency with persistent maldigestion on enzymatic replacement therapy. A long-term study in cystic fibrosis. Dig Dis Sci 1992; 37: 1441–1446

[737] DiMagno EP. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001; 15: 477–486

[738] Graff GR, Maguiness K, McNamara J et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study. Clin Ther 2010; 32: 89–103

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[739] Griese M, Dokupil K, Latzin P. Skin prick test reactivity to supplemental enzymes in cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 194–198

[740] Afghani E, Sinha A, Singh VK. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. Nutr Clin Pract 2014; 29: 295–311

[741] Dickerson RN, Vehe KL, Mullen JL et al. Resting energy expenditure in patients with pancreatitis. Crit Care Med 1991; 19: 484–490

[742] Rasmussen HH, Irtun O, Olesen SS et al. Nutrition in chronic pancreatitis. World J Gastroenterol 2013; 19: 7267–7275

[743] Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M et al. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. Nutr Clin Pract 2014; 29: 348–354

[744] Funakoshi A, Kimura T, Shinozaki H et al. Comparisons between absorption of vitamin E in patients with chronic pancreatitis and healthy controls: the bioavailability of vitamin E. Tohoku J Exp Med 1986; 148: 393–401

[745] Klapdor S, Richter E, Klapdor R. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease. Anticancer Res 2012; 32: 1991–1998

[746] Bowrey DJ, Morris-Stiff GJ, Puntis MC. Selenium deficiency and chronic pancreatitis: disease mechanism and potential for therapy. HPB Surg 1999; 11: 207–215; discussion 215-206

[747] Morris-Stiff GJ, Bowrey DJ, Oleesky D et al. The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol 1999; 94: 2135–2140

[748] Vujasinovic M, Hedstrom A, Maisonneuve P et al. Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis. World J Gastroenterol 2019; 25: 600–607

[749] Mathew P, Wyllie R, Van Lente F et al. Antioxidants in hereditary pancreatitis. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1558–1562

[750] Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. Pancreas 2011; 40: 352–358

[751] Song TJ, Kim MH, Kim MJ et al. Clinical validation of the international consensus diagnostic criteria and algorithms for autoimmune pancreatitis: combined IAP and KPBA meeting 2013 report. Pancreatology 2014; 14: 233–237

[752] Schneider A, Michaely H, Ruckert F et al. Diagnosing autoimmune pancreatitis with the Unifying-Autoimmune-Pancreatitis-Criteria. Pancreatology 2017; 17: 381–394

[753] Hirth M, Vujasinovic M, Munch M et al. Monitoring and predicting disease activity in autoimmune pancreatitis with the M-ANNHEIM-AiP-Activity-Score. Pancreatology 2018; 18: 29–38

[754] Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. Gut 2013; 62: 1771–1776

[755] Frulloni L, Scattolini C, Katsotourchi AM et al. Exocrine and endocrine pancreatic function in 21 patients suffering from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment. Pancreatology 2010; 10: 129–133

[756] Vujasinovic M, Valente R, Maier P et al. Diagnosis, treatment and long-term outcome of autoimmune pancreatitis in Sweden. Pancreatology 2018; 18: 900–904

[757] Pickartz T, Mayerle J, Lerch MM. Autoimmune pancreatitis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007; 4: 314–323

[758] Okazaki K, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. Pancreatology 2017; 17: 1–6

[759] Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 2007; 102: 1646–1653

[760] Schneider A, Hirth M, Munch M et al. Risk of Cancer in Patients with Autoimmune Pancreatitis: A Single-Center Experience from Germany. Digestion 2017; 95: 172–180

[761] Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann Rheum Dis 2019; 78: 406–412

[762] Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. J Gastroenterol 2014; 49: 765–784

[763] Vujasinovic M, Pozzi Mucelli RM, Valente R et al. Kidney Involvement in Patients with Type 1 Autoimmune Pancreatitis. Journal of clinical medicine 2019; 8: 258

[764] Chari ST, Kloeppel G, Zhang L et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. Pancreas 2010; 39: 549–554

[765] Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1010–1016; quiz 1934

[766] Raina A, Yadav D, Krasinskas AM et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. Am J Gastroenterol 2009; 104: 2295–2306

[767] van Heerde MJ, Buijs J, Rauws EA et al. A comparative study of diagnostic scoring systems for autoimmune pancreatitis. Pancreas 2014; 43: 559–564

[768] Moon SH, Kim MH, Park DH et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. Gut 2008; 57: 1704–1712

[769] Bang SJ, Kim MH, Kim DH et al. Is pancreatic core biopsy sufficient to diagnose autoimmune chronic pancreatitis? Pancreas 2008; 36: 84–89

[770] Hirano K, Fukushima N, Tada M et al. Diagnostic utility of biopsy specimens for autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2009; 44: 765–773

[771] Jung JG, Lee JK, Lee KH et al. Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with papillary biopsy and endoscopic ultrasound-guided pancreatic biopsy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. Pancreatology 2015; 15: 259–264

[772] Kamisawa T, Tu Y, Egawa N et al. A new diagnostic endoscopic tool for autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc 2008; 68: 358–361

[773] Frulloni L, Scattolini C, Falconi M et al. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients. Am J Gastroenterol 2009; 104: 2288–2294

[774] Ohara H, Nakazawa T, Sano H et al. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. Pancreas 2005; 31: 232–237

[775] Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. J Gastroenterol 2006; 41: 626–631

[776] Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? Pancreas 2003; 27: 1–13

[777] Yoshida K, Toki F, Takeuchi T et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 1995; 40: 1561–1568

[778] Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2811–2812

[779] Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. Gut 2003; 52: 683–687

[780] Kamisawa T, Chari ST, Lerch MM et al. Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2. Gut 2013; 62: 1373–1380

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[781] Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. Gut 2005; 54: 703–709

[782] Detlefsen S, de Vos JD, Tanassi JT et al. Value of anti-plasminogen binding peptide, anti-carbonic anhydrase II, immunoglobulin G4, and other serological markers for the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. Medicine (Baltimore) 2018; 97: e11641

[783] Lohr JM, Faissner R, Koczan D et al. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. Am J Gastroenterol 2010; 105: 2060–2071

[784] Nishimori I, Miyaji E, Morimoto K et al. Serum antibodies to carbonic anhydrase IV in patients with autoimmune pancreatitis. Gut 2005; 54: 274–281

[785] Okazaki K, Uchida K, Ohana M et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1 / Th2-type cellular immune response. Gastroenterology 2000; 118: 573–581

[786] Smyk DS, Rigopoulou EI, Koutsoumpas AL et al. Autoantibodies in autoimmune pancreatitis. International journal of rheumatology 2012; 2012: 940831

[787] Kim KP, Kim MH, Kim JC et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. World J Gastroenterol 2006; 12: 2487–2496

[788] Furuhashi N, Suzuki K, Sakurai Y et al. Differentiation of focal-type autoimmune pancreatitis from pancreatic carcinoma: assessment by multiphase contrast-enhanced CT. Eur Radiol 2015; 25: 1366–1374

[789] Klauss M, Maier-Hein K, Tjaden C et al. IVIM DW-MRI of autoimmune pancreatitis: therapy monitoring and differentiation from pancreatic cancer. Eur Radiol 2016; 26: 2099–2106

[790] Manfredi R, Frulloni L, Mantovani W et al. Autoimmune pancreatitis: pancreatic and extrapancreatic MR imaging-MR cholangiopancreatography findings at diagnosis, after steroid therapy, and at recurrence. Radiology 2011; 260: 428–436

[791] Negrelli R, Manfredi R, Pedrinolla B et al. Pancreatic duct abnormalities in focal autoimmune pancreatitis: MR/MRCP imaging findings. Eur Radiol 2015; 25: 359–367

[792] Rehnitz C, Klauss M, Singer R et al. Morphologic patterns of autoimmune pancreatitis in CT and MRI. Pancreatology 2011; 11: 240–251

[793] Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T et al. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: an international multicentre study. Gut 2011; 60: 666–670

[794] Grenacher L. [Hepatopancreaticobiliary diseases in IgG4-associated autoimmune diseases]. Radiologe 2016; 56: 1052–1060

[795] Kim HJ, Kim YK, Jeong WK et al. Pancreatic duct "Icicle sign" on MRI for distinguishing autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma in the proximal pancreas. Eur Radiol 2015; 25: 1551–1560

[796] Suzuki K, Itoh S, Nagasaka T et al. CT findings in autoimmune pancreatitis: assessment using multiphase contrast-enhanced multisection CT. Clin Radiol 2010; 65: 735–743

[797] Detlefsen S, Mohr Drewes A, Vyberg M et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by core needle biopsy: application of six microscopic criteria. Virchows Archiv: an international journal of pathology 2009; 454: 531–539

[798] Kanno A, Masamune A, Fujishima F et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-guided FNA using a 22-gauge needle: a prospective multicenter study. Gastrointest Endosc 2016; 84: 797–804 e791

[799] Kurita A, Yasukawa S, Zen Y et al. Comparison of a 22-gauge Franseen-tip needle with a 20-gauge forward-bevel needle for the diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis: a prospective, randomized, controlled, multicenter study (COMPAS study). Gastrointest Endosc 2020; 91: 373–381 e372

[800] Morishima T, Kawashima H, Ohno E et al. Prospective multicenter study on the usefulness of EUS-guided FNA biopsy for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc 2016; 84: 241–248

[801] Chari ST, Takahashi N, Levy MJ et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 1097–1103

[802] Buijs J, van Heerde MJ, Rauws EA et al. Comparable efficacy of low- versus high-dose induction corticosteroid treatment in autoimmune pancreatitis. Pancreas 2014; 43: 261–267

[803] Buijs J, Cahen DL, van Heerde MJ et al. The Long-Term Impact of Autoimmune Pancreatitis on Pancreatic Function, Quality of Life, and Life Expectancy. Pancreas 2015; 44: 1065–1071

[804] Maire F, Le Baleur Y, Rebours V et al. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. Am J Gastroenterol 2011; 106: 151–156

[805] Sah RP, Chari ST, Pannala R et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. Gastroenterology 2010; 139: 140–148; quiz e112-143

[806] Bi Y, Hart PA, Law R et al. Obstructive jaundice in autoimmune pancreatitis can be safely treated with corticosteroids alone without biliary stenting. Pancreatology 2016; 16: 391–396

[807] Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG et al. Autoimmune pancreatitis: clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a UK series. Am J Gastroenterol 2007; 102: 2417–2425

[808] Goyal J, Barkin JA, Barkin JS. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. Gut 2018; 67: 591

[809] Hart PA, Topazian MD, Witzig TE et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. Gut 2013; 62: 1607–1615

[810] Hirano K, Tada M, Isayama H et al. Outcome of Long-term Maintenance Steroid Therapy Cessation in Patients With Autoimmune Pancreatitis: A Prospective Study. J Clin Gastroenterol 2016; 50: 331–337

[811] Ito T, Nishimori I, Inoue N et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2007; 42 (Suppl. 18): 50–58

[812] Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. Gut 2009; 58: 1504–1507

[813] Matsushita M, Yamashina M, Ikeura T et al. Effective steroid pulse therapy for the biliary stenosis caused by autoimmune pancreatitis. Am J Gastroenterol 2007; 102: 220–221

[814] Sahani DV, Kalva SP, Farrell J et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. Radiology 2004; 233: 345–352

[815] Yukutake M, Sasaki T, Serikawa M et al. Timing of radiological improvement after steroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. Scand J Gastroenterol 2014; 49: 727–733

[816] Kamisawa T, Anjiki H, Takuma K et al. The natural course of autoimmune pancreatitis. Hepatogastroenterology 2009; 56: 866–870

[817] Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2014; 49: 961–970

[818] Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N et al. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. Pancreatology 2005; 5: 234–238; discussion 238-240

[819] Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S et al. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan. Pancreas 2006; 32: 244–248

[820] Kubota K, Iida H, Fujisawa T et al. Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in cases of autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc 2007; 66: 1142–1151

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[821] Hirano K, Tada M, Isayama H et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. Gut 2007; 56: 1719–1724

[822] Soliman H, Vullierme MP, Maire F et al. Risk factors and treatment of relapses in autoimmune pancreatitis: Rituximab is safe and effective. United European Gastroenterol J 2019; 7: 1073–1083

[823] Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 2015; 74: 14–18

[824] Masamune A, Nishimori I, Kikuta K et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. Gut 2017; 66: 487–494

[825] Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. Ann Rheum Dis 2015; 74: 190–195

[826] Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. Ann Rheum Dis 2015; 74: 1171–1177

[827] Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. The Journal of antimicrobial chemotherapy 2016; 71: 2397–2404

[828] Clark CJ, Morales-Oyarvide V, Zaydfudim V et al. Short-term and long-term outcomes for patients with autoimmune pancreatitis after pancreatectomy: a multi-institutional study. J Gastrointest Surg 2013; 17: 899–906

[829] van Heerde MJ, Biermann K, Zondervan PE et al. Prevalence of autoimmune pancreatitis and other benign disorders in pancreatoduodenectomy for presumed malignancy of the pancreatic head. Dig Dis Sci 2012; 57: 2458–2465

[830] Lohr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J 2017; 5: 153–199

[831] Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2014; 49: 567–588

[832] Duggan SN, Smyth ND, Murphy A et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 219–228

[833] Ito T, Kawa S, Matsumoto A et al. Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Type 1 Autoimmune Pancreatitis: A Long-term Japanese Multicenter Analysis of 624 Patients. Pancreas 2019; 48: 49–54

[834] Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y et al. Type 1 autoimmune pancreatitis can transform into chronic pancreatitis: a long-term follow-up study of 73 Japanese patients. International journal of rheumatology 2013; 2013: 272595

[835] Asano J, Watanabe T, Oguchi T et al. Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 Years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup. The Journal of rheumatology 2015; 42: 2135–2142

[836] Gupta R, Khosroshahi A, Shinagare S et al. Does autoimmune pancreatitis increase the risk of pancreatic carcinoma?: a retrospective analysis of pancreatic resections. Pancreas 2013; 42: 506–510

[837] Hart PA, Law RJ, Dierkhising RA et al. Risk of cancer in autoimmune pancreatitis: a case-control study and review of the literature. Pancreas 2014; 43: 417–421

[838] Hirano K, Tada M, Sasahira N et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. Intern Med 2014; 53: 171–176

[839] Ikeura T, Miyoshi H, Uchida K et al. Relationship between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: a single-center experience. Pancreatology 2014; 14: 373–379

[840] Kamisawa T, Tsuruta K, Okamoto A et al. Frequent and significant K-ras mutation in the pancreas, the bile duct, and the gallbladder in autoimmune pancreatitis. Pancreas 2009; 38: 890–895

[841] Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013; 108: 610–617

[842] Ahn SS, Song JJ, Park YB et al. Malignancies in Korean patients with immunoglobulin G4-related disease. International journal of rheumatic diseases 2017; 20: 1028–1035

[843] Wallace ZS, Wallace CJ, Lu N et al. Association of IgG4-related disease with history of malignancy. Arthritis Rheumatol 2016; 68: 2283–2289

[844] Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. Mod Rheumatol 2012; 22: 414–418

[845] Huggett MT, Culver EL, Kumar M et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. Am J Gastroenterol 2014; 109: 1675–1683

[846] Detlefsen S, Zamboni G, Frulloni L et al. Clinical features and relapse rates after surgery in type 1 autoimmune pancreatitis differ from type 2: a study of 114 surgically treated European patients. Pancreatology 2012; 12: 276–283

[847] Lopez-Serrano A, Crespo J, Pascual I et al. Diagnosis, treatment and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis in Spain based on the International Consensus Diagnostic Criteria: A multi-centre study. Pancreatology 2016; 16: 382–390

[848] Rasch S, Phillip V, Schmid RM et al. Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: A retrospective analysis of 53 patients. Pancreatology 2016; 16: 73–77

[849] Kanno A, Nishimori I, Masamune A et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. Pancreas 2012; 41: 835–839

[850] Park SH, Kim D, Ye BD et al. The characteristics of ulcerative colitis associated with autoimmune pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2013; 47: 520–525

[851] Ravi K, Chari ST, Vege SS et al. Inflammatory bowel disease in the setting of autoimmune pancreatitis. Inflammatory bowel diseases 2009; 15: 1326–1330

[852] Schneider A, Hirth M, Weiss C et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in alcoholic, non-alcoholic and autoimmune pancreatitis. Z Gastroenterol 2018; 56: 469–478

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.