

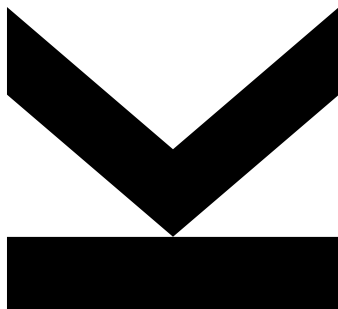
Eingereicht von  
**Lisa Radinger**

Angefertigt am  
**Ordensklinikum Linz  
Barmherzige Schwestern**

Betreuer  
**Univ.-Prof. Dr. Rainer  
Schöfl**

Februar 2026

# **RETROSPEKTIVE ANALYSE INTERVENTIONELLER THERAPIEANSÄTZE BEI CHRONISCHER PANKREATITIS AM ORDENSKLINIKUM LINZ**



Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. univ.

im Masterstudium

Humanmedizin

## GENDER ERKLÄRUNG

Geschlechtsspezifische Formulierungen und Ausdrucksweisen sind im Sinne beider Geschlechter zu verstehen, auch wenn aufgrund der besseren Lesbarkeit nur eine Form verwendet wird.

## INHALTSVERZEICHNIS

1. Zusammenfassung .....	5
2. Abstract .....	7
3. Einleitung chronische Pankreatitis .....	8
3.1. Definition .....	8
3.2. Epidemiologie .....	8
4. Ätiologie und Pathogenese .....	8
4.1. Alkohol .....	8
4.2. Nikotin .....	9
4.3. PRSS1-Mutation .....	9
4.4. SPINK1 Mutation .....	10
4.5. CFTR Mutation .....	10
4.6. CPA1 Mutation .....	11
4.7. Autoimmunität .....	11
4.8. Obstruktive und Anatomische Varianten .....	12
4.9. Hypertriglyzeridämie .....	13
4.10. Idiopathisch und tropische Ursachen .....	13
5. Klinik: Symptome und Komplikationen .....	14
5.1. Abdominelle Schmerzen .....	14
5.2. Exokrine Pankreasinsuffizienz .....	15
5.3. Endokrine Pankreasinsuffizienz .....	16
5.4. Pseudozysten .....	16
5.5. Metabolische Knochenerkrankungen .....	17
5.6. Duktales Pankreaskarzinom .....	17
5.7. Gallengangsstriktur .....	18
5.8. Weitere Komplikationen .....	18
6. Diagnostik und Klassifikationssysteme .....	19
6.1. Bildgebende Verfahren .....	20

6.1.1.	Transabdominelle Sonografie .....	20
6.1.2.	Endosonografie .....	21
6.1.3.	Computertomographie .....	23
6.1.4.	Magnetresonanztomographie und MRCP .....	24
6.1.5.	ERCP .....	25
6.2.	Laboruntersuchungen und Funktionstests .....	26
6.2.1.	Indirekte Pankreasfunktionstests .....	27
6.2.1.1.	Fäkale Elastase-1 .....	27
6.2.1.2.	Fettgehalt im 72-h Sammelstuhl.....	28
6.2.1.3.	Chymotrypsin im Stuhl .....	28
6.2.1.4.	Serum-Trypsinogen .....	28
6.2.1.5.	<sup>13</sup> C-Mixed-Triglycerid Atemtest .....	29
6.2.2.	Direkte Pankreasfunktionstests .....	29
6.2.2.1.	Sekretin und/oder Cholecystokin-Stimulationstest.....	29
6.2.2.2.	Endoskopischer Pankreasfunktionstest.....	30
6.2.3.	Historische Pankreasfunktionstests .....	30
6.3.	Histologie .....	31
7.	Therapie .....	31
7.1.	Konservative Therapie.....	32
7.1.1.	Allgemeine Maßnahmen.....	32
7.1.2.	Medikamentöse Schmerztherapie .....	33
7.1.3.	Enzymersatztherapie .....	34
7.1.4.	Diabetesmanagement .....	35
7.2.	Interventionelle Therapieansätze.....	36
7.2.1.	Endoskopische Dekompression von Pankreasgangstenosen.....	37
7.2.2.	Endoskopische Therapie bei anatomischen Varianten des Pankreas.....	39
7.2.3.	Endoskopische Steinextraktion und Gangdrainage bei Pankreatikolithiasis.....	39
7.2.4.	Endoskopische Drainage pankreatischer Pseudozysten.....	41
7.2.5.	Endoskopische Therapie einer Gallengangstenose .....	42
7.2.6.	Plexus-coeliacus Blockade zur Schmerztherapie.....	43
7.3.	Chirurgische Therapie .....	44
7.3.1.	Drainageverfahren.....	45
7.3.2.	Resektionsverfahren.....	45
7.4.	Rehabilitation und sozialmedizinische Nachsorge .....	47
8.	Prognose .....	47

9.	Empirischer Teil.....	49
9.1.	Zielsetzung und Fragestellung.....	49
9.2.	Material und Methodik .....	49
9.2.1.	Studiendesign.....	49
9.2.2.	Patientenkollektiv.....	49
9.2.3.	Einschlusskriterien.....	49
9.2.4.	Ausschlusskriterien.....	50
9.3.	Datenerfassung .....	50
9.4.	Erhobene Parameter .....	50
9.5.	Statistik.....	52
9.6.	Ethische Erwägungen.....	52
9.7.	Ergebnisse .....	52
9.7.1.	Patientencharakteristika .....	52
9.7.2.	Ätiologie der chronischen Pankreatitis .....	53
9.7.3.	Exokrine und endokrine Insuffizienz bei Erstkontakt .....	54
9.7.4.	Pathomorphologischer Befund bei initialer Bildgebung .....	55
9.7.5.	Beginn der endoskopischen Therapie.....	56
9.7.6.	Verlauf drei Monate nach Beginn der endoskopischen Therapie .....	58
9.7.7.	Verlauf ein Jahr nach Beginn der endoskopischen Therapie .....	59
9.7.8.	Verlauf zwei Jahre nach Beginn der endoskopischen Therapie .....	60
9.7.9.	Verlauf drei Jahre nach Beginn der endoskopischen Therapie .....	61
9.7.10.	Verlauf fünf Jahre nach Beginn der endoskopischen Therapie .....	62
9.7.11.	Zusammenfassende Analyse des Verlaufs von 3 Monaten bis 5 Jahre .....	63
9.7.12.	Operative Therapie im Verlauf .....	67
9.7.13.	Malignome im Patientenkollektiv.....	70
9.7.14.	Follow-up.....	70
9.8.	Diskussion .....	72
9.9.	Fazit .....	75
10.	Abbildungsverzeichnis .....	76
11.	Tabellenverzeichnis .....	76
12.	Literatur .....	77

## 1. Zusammenfassung

### Hintergrund

Die chronische Pankreatitis ist eine progrediente entzündliche Erkrankung, die neben der Entwicklung einer exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz insbesondere durch ausgeprägte, persistierende Oberbauchschmerzen gekennzeichnet ist. Diese führen häufig zu wiederholten Hospitalisierungen und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. Bei einem relevanten Anteil der PatientInnen sind die Schmerzen trotz konservativer Therapiemaßnahmen, einschließlich hochdosierter Analgetika und Opioide, nicht ausreichend kontrollierbar, sodass invasivere Therapieverfahren erforderlich werden. Endoskopische Interventionen stellen einen etablierten Bestandteil der Behandlung der symptomatischen chronischen Pankreatitis dar, ihr langfristiger Stellenwert ist jedoch weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen. Entsprechend dem Step-up Ansatz werden im klinischen Alltag häufig primär endoskopische Interventionen durchgeführt, während chirurgische Eingriffe meist erst bei unzureichendem Therapieerfolg durchgeführt werden.

Vor diesem Hintergrund untersucht die vorliegende Studie den Stellenwert primär endoskopischer Therapieansätze bei Patienten mit symptomatischer chronischer Pankreatitis. Ziel ist es, insbesondere den Verlauf der Schmerzsymptomatik über den Beobachtungszeitraum zu analysieren, die Rate sekundär erforderlicher operativer Eingriffe zu erfassen sowie das Auftreten pankreatischer und extrapancreatischer Malignome und die Entwicklung einer exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion im Verlauf zu evaluieren.

### Methodik

In dieser retrospektiven Studie wurden klinische Routinedaten von 180 eingeschlossenen Patienten analysiert, die zwischen 01/2006 und 06/2024 am Ordensklinikum Linz aufgrund einer symptomatischen chronischen Pankreatitis primär endoskopisch behandelt wurden. Die erhobenen Parameter wurden mittels deskriptiver statistischer Methoden ausgewertet.

### Ergebnisse

Von den 180 Patienten, die im Rahmen der Studie analysiert wurden, waren 67 Frauen und 113 Männer. Das Alter lag zum Zeitpunkt der ersten endoskopischen Intervention zwischen 14,9 und 86,9 Jahren mit einem Mittelwert von  $55,3 \pm 13,9$  Jahren. Die Ätiologie der chronischen Pankreatitis war bei 102 Patienten (56,7%) toxisch, bei 38 (21,1%) idiopathisch, bei 26 (14,4%) anatomisch, bei 5 (2,8%) hereditär, bei 6 (3,3%) biliär und bei 3 (1,7%) autoimmun.

Die relative Häufigkeit der Patienten, die durch primär interventionelle Therapieansätze eine Schmerzlinderung angaben, gemessen an denjenigen mit vorliegenden Daten zum jeweiligen Follow-up Zeitpunkt, betrug nach 3 Monaten 84,5% (136/161), nach einem Jahr 83% (117/141), nach 2 Jahren 76,1% (54/71), nach 3 Jahren 69,8% (30/43), nach 5 Jahren 72,4% (21/29). Insgesamt mussten 42 der 180 Patienten (23,1%) im Beobachtungszeitraum operiert werden, wobei die mittlere Zeitspanne vom Beginn der endoskopischen Therapie bis zur Operation  $3 \pm 3,7$  Jahre betrug. Während der Nachbeobachtung entwickelten 31 der 180 Patienten (17,2%) mindestens eine maligne Erkrankung, darunter 7 Fälle ein Pankreaskarzinom.

### Fazit

Die primär endoskopische Therapie stellt bei einem Großteil der untersuchten Patienten mit symptomatischer chronischer Pankreatitis eine effektive Behandlungsstrategie zur langfristigen Schmerzreduktion dar. Bei weniger als einem Viertel des untersuchten Kollektivs bedurfte es im

Verlauf einer operativen Therapie. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen somit für eine gute klinische Wirksamkeit der primär endoskopischen Therapieansätze zur Schmerzreduktion innerhalb des untersuchten Patientenkollektiv.

## 2. Abstract

### Background

Chronic pancreatitis is a progressive inflammatory disease characterized by the development of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and, most notably, by severe and persistent upper abdominal pain. This symptom burden frequently results in repeated hospitalizations and a marked reduction in quality of life. In a significant proportion of patients, pain cannot be adequately controlled despite conservative treatment strategies, including high-dose analgesics and opioids, thereby necessitating more invasive therapeutic approaches. Endoscopic interventions constitute an established component of the management of symptomatic chronic pancreatitis; however, their long-term role remains a matter of ongoing debate. In accordance with the step-up approach, endoscopic interventions are commonly employed as first-line interventions in routine clinical practice, whereas surgical procedures are generally reserved for cases of insufficient therapeutic response.

Against this background, the present study evaluates the clinical relevance of primary endoscopic treatment strategies in patients with symptomatic chronic pancreatitis. The primary objects were to assess the longitudinal course of pain symptoms over the follow-up period, determine the rate of secondary surgical interventions, and evaluate the occurrence of pancreatic and extrapancreatic malignancies as well as the progression of exocrine and endocrine pancreatic dysfunction.

### Methods

This retrospective study analysed routine clinical data from 180 patients who underwent primary endoscopic treatment for symptomatic chronic pancreatitis at Ordensklinikum Linz between January 2006 and June 2024. Collected parameters were analysed using descriptive statistical methods.

### Results

Of the 180 patients included in the analysis, 67 were female and 113 were male. Age at the time of the first endoscopic intervention ranged from 14.9 to 86.9 years, with a mean age of  $55.3 \pm 13.9$  years. The aetiology of chronic pancreatitis was toxic in 102 patients (56.7%), idiopathic in 38 (21.1%), anatomical in 26 (14.4%), hereditary in 5 (2.8%), biliary in 6 (3.3%), and autoimmune in 3 (1.7%).

The proportion of patients reporting pain relief following primary endoscopic therapy, calculated among those with available follow-up data, was 84.5% (136/161) at 3 months, 83.0% (117/141) at 1 year, 76.1% (54/71) at 2 years, 69.8% (30/43) at 3 years, and 72.4% (21/29) at 5 years. Overall, 42 of the 180 patients (23.1%) required surgical intervention during the observation period. The mean interval between initiation of endoscopic therapy and surgery was  $3.0 \pm 3.7$  years. During follow-up, 31 patients (17.2%) developed at least one malignant disease, including 7 cases of pancreatic carcinoma.

### Conclusion

Primary endoscopic therapy represents an effective treatment strategy for sustained pain reduction in the majority of patients with symptomatic chronic pancreatitis. Fewer than one quarter of the study population required secondary surgical intervention over the course of follow-up. These findings support the clinical effectiveness of primary endoscopic treatment approaches for pain control in the sturdy population.

### **3. Einleitung chronische Pankreatitis**

#### **3.1. Definition**

Bei der chronischen Form der Pankreatitis handelt es sich um eine fortschreitende Erkrankung, die durch wiederholte Episoden von persistierenden Entzündungen sowie einem irreversiblen fibrotischen Umbau des Pankreasgewebes charakterisiert ist. Im Verlauf der Erkrankung kommt es neben der Pankreasfibrose häufig zur Ausbildung von parenchymalen oder intraduktalen Verkalkungen. Dies führt häufig zu einer exokrinen und, oder endokrinen Insuffizienz des Pankreas. Klinisch kann sich dies unter anderem in Form einer Malabsorption sowie der Entwicklung eines Diabetes mellitus zeigen. Zudem leiden die Patienten häufig unter starken Schmerzen, die die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Die Lebenserwartung ist reduziert, und das Risiko einen Pankreastumor zu entwickeln, ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht (1, 2).

#### **3.2. Epidemiologie**

Die Inzidenz der chronischen Pankreatitis wird in Europa auf 5 bis 12 Fälle pro 100.000 Einwohner geschätzt.

Sie ist stark abhängig von der landesüblichen Menge und Art des Alkoholkonsums sowie dem Rauchverhalten der Bevölkerung. In Österreich liegt die Prävalenz bei etwa 40-70 Fällen pro 100.000 Einwohnern. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr mit einer mittleren Überlebenszeit von circa 20 Jahren. Männer sind in etwa 1,5 bis 3 mal häufiger betroffen als Frauen (3, 4).

### **4. Ätiologie und Pathogenese**

Während die chronische Pankreatitis in der Vergangenheit in eine alkoholische und eine idiopathische Form eingeteilt wurde, kennt man heute zunehmend mehr Ursachen, die zur Entstehung der Erkrankung beitragen können. Neben dem Lebensstil, insbesondere dem chronischen Konsum von Alkohol und Nikotin, dessen Bedeutung weiterhin erheblich ist, werden vermehrt auch bestimmte genetische Veränderungen als Risikofaktoren anerkannt. Darüber hinaus spielen Autoimmunmechanismen sowie embryologisch bedingte anatomische Anomalien eine Rolle in der Entstehung der Erkrankung (3, 5).

#### **4.1. Alkohol**

Langjähriger übermäßiger Konsum von Alkohol wird als etablierter Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis angesehen. Mehreren Fall-Kontroll-Studien zufolge ist Alkohol bei 50-84% der diagnostizierten Fälle als gesicherte Ursache identifiziert. Die Prävalenz in der Bevölkerung wird maßgeblich durch die durchschnittlich konsumierte Menge an Ethanol sowie die Jahre- und Jahrzehnte-lange Dauer der Exposition bestimmt. Während ein durchschnittlicher Konsum von 80g Ethanol pro Tag für eine Zeitraum von etwa 6-12 Jahren mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis assoziiert wird, scheint hingegen ein täglicher

Konsum von 50g oder weniger eher mit einem langsameren Fortschreiten der Krankheit und weniger Komplikationen verbunden zu sein. Genau Schwellenwerte sind jedoch nicht definiert, da diese von Faktoren wie Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit sowie der interindividuellen Empfindlichkeit abhängig sind (6, 7).

Aus pathophysiologischer Perspektive wirkt sich regelmäßiger Alkoholkonsum toxisch auf die in der Bauchspeicheldrüse befindlichen Azinuszellen aus. Es entstehen dabei oxidative und nicht oxidative Metabolite, die zusammen mit Mikrozirkulationsstörungen und ischämischen Schäden die Azinuszellen schädigen. Mit dem Einsetzen der Entzündungskaskade und der nekro-inflammatorischen Gewebsreaktion kommt es letztlich zum fibrotischen Umbau. In den letzten Jahren wurde die Rolle von Makrophagen und Sternzellen in diesem Prozess verstärkt untersucht. In Tierstudien zeigte sich, dass bereits früh im Krankheitsverlauf alternativ aktivierte Makrophagen die inflammatorischen Immunsignale der Neutrophilen modulieren und die Heilungsprozesse fördern können. Zudem aktivieren sie pankreatische Sternzellen, die wesentlich zum Gewebeumbau beitragen. Bei chronischer Alkoholexposition gerät dieses System jedoch offenbar aus dem Gleichgewicht. Die vermehrte Ablagerung von extrazellulärer Matrix und die Geweberemodellierung führen schließlich zum oben beschriebenen fibrotischen Umbau. Der genaue pathophysiologische Entstehungsmechanismus der chronischen Pankreatitis ist jedoch bislang noch nicht gänzlich verstanden (2).

## **4.2. Nikotin**

Regelmäßiges Tabakrauchen ist mit einer Prävalenz von etwa 60% unter den Patienten mit chronischer Pankreatitis weit verbreitet. Der Konsum von Tabak stellt einen unabhängigen Risikofaktor dar, der die Progression von einer akuten zur chronischen Pankreatitis begünstigt. Darüber hinaus fördert er die Zunahme von Kalzifikationen und die Intensivierung der Schmerzen. Bei gleichzeitiger Exposition gegenüber Alkohol und Tabak potenzieren sich die negativen Auswirkungen. Die Odds Ratio für eine kombinierte Risikofaktorexposition liegt bei 5,6 im Vergleich zu Patienten, die weder rauchen noch Alkohol konsumieren. Der Verzicht auf Alkohol, Tabak oder idealerweise auf beides reduziert das Risiko der Krankheitsprogression erheblich (2, 7).

## **4.3. PRSS1-Mutation**

Bei einigen ursprünglich als idiopathisch eingestuften Fällen von chronischer Pankreatitis konnten genetische Veränderungen festgestellt werden. Eine dieser genetischen Varianten, die mit dem Auftreten einer chronischen Pankreatitis in Verbindung gebracht wird, ist die Mutation im PRSS1-Gen. Dieses Gen kodiert für das Enzym kationisches Trypsinogen, dessen genetische Veränderung ursächlich für eine chronische Pankreatitis sein kann. PRSS1-Mutationen lassen sich in zwei Formen unterteilen: eine spontane Mutation und eine hereditäre Form. Bei der spontanen Form handelt es sich um eine sporadische, de-novo aufgetretene Mutation. Bei der hereditären Form wird die PRSS1-Mutation autosomal dominant vererbt und tritt mit einer Penetranz von ca. 80% auf. In diesem Fall spricht man von einer hereditären Pankreatitis, die sehr häufig auf Mutationen an den PRSS1-Loci p.R122 oder p.N29I (in ca. 90% der Fälle) zurückzuführen ist (2, 5).

Pathophysiologisch führen die PRSS1-Mutationen zu einer vorzeitigen Aktivierung pankreatischer Proteasen. Trypsinogen wird dabei noch im Pankreas zu Trypsin aktiviert wodurch es zur Autodigestion sowie Entzündungen des Pankreasgewebes kommt. Darüber hinaus ist der enzymatische Abbau von Trypsin gestört. Neben den proteolytischen Gewebsschädigungen können PRSS1-Mutationen auch zu Fehlfaltungen von Proteinen, einer gestörten Sekretion sowie zu einer Sekretblockade führen. Diese Mechanismen verursachen einen vermehrten Stress im endoplasmatischen Retikulum, was wiederum die Entstehung und Progression einer chronischen Pankreatitis begünstigt (2, 5).

An eine hereditäre oder genetisch bedingte chronische Pankreatitis sollte insbesondere bei jungen Patienten, einer positiven Familienanamnese oder dem Fehlen offensichtlicher Risikofaktoren (wie übermäßiger Alkoholkonsum) gedacht werden. Die Erstmanifestation erfolgt typischerweise vor dem 30. Lebensjahr, oftmals bereits im Kindes- oder Jugendalter. Die Familienanamnese wird als positiv gewertet, wenn zumindest ein erstgradig Verwandter oder zwei zweitgradige Verwandte ebenfalls betroffen sind. Zur Diagnostik einer PRSS1-Mutation reicht eine einfache Blutabnahme, die molekulargenetisch analysiert wird. Weitere Mutationen, die detektiert werden können, sind in den nachfolgenden Kapiteln angeführt (7, 8).

#### **4.4. SPINK1 Mutation**

SPINK1 ist eine Abkürzung, die für das Serin-Protease-Inhibitor Kazal Typ 1 Gen steht. Das Protein dieses Gens wird von den Azinuszellen des Pankreas sezerniert und fungiert als natürliche protektive Antiprotease. Seine Hauptfunktion besteht in der Verzögerung bzw. Inhibition der Umwandlung von Trypsinogen in Trypsin, um sicherzustellen, dass die proteolytischen Enzyme das Pankreas in inaktiver Form verlassen und es zu keiner Autodigestion des Organs kommt.

Mutationen im SPINK1-Gen scheinen jedoch diese Funktion zu beeinträchtigen und die schützende Funktion zu verändern. Sie begünstigen somit das Entstehen einer chronischen Pankreatitis. Die Prävalenz einer SPINK1-Mutation bei Patienten mit chronischer Pankreatitis liegt in etwa bei 10%. Jüngere Patienten weisen jedoch eine höhere Prävalenz auf, da auch diese Mutation mit einer frühen Erstmanifestation assoziiert ist. Dies unterstreicht die Bedeutung von genetischen Tests zur diagnostischen Abklärung insbesondere bei jungen Patienten.

Ein hohes Risiko zur Entwicklung einer chronischen Pankreatitis besteht bei Trägern des häufigsten pathogenen Haplotyps der SPINK1-Mutation, p.N34S. Histopathologische Untersuchungen zeigten, dass bei Trägern der SPINK1-Mutation vor allem das exokrine Pankreasparenchym betroffen ist und durch fibrotisches Gewebe ersetzt wird. Das Ausmaß des Befundes scheint dabei vor allem mit dem Schmerzgrad und der Schwere der klinischen Symptomatik zu korrelieren und weniger mit dem Patientenalter (2, 7, 9).

#### **4.5. CFTR Mutation**

Das zystische Fibrose Transmembranleitfähigkeitsregulator-Gen (CFTR-Gen) kodiert für einen Ionenkanal, der Chlorid- und Bikarbonat-Ionen durch die Zellmembran transportiert. Dieser Kanal ist in verschiedenen sekretorischen Epithelien exprimiert, einschließlich der Atemwege, Fortpflanzungsorgane und dem Pankreas. Es sind viele verschiedene Mutationen des CFTR-Gens bekannt, die die Funktion des Ionenkanals in unterschiedlichem Maße beeinträchtigen und durch die veränderte Viskosität der Sekrete zu verschiedenen Krankheitsbildern führen können. Sind beide CFTR-Allele (homozygot) von einer Mutation betroffen, so führt dies zur Entwicklung

der zystischen Fibrose, auch Mukoviszidose genannt. Der Schweregrad der jeweiligen CFTR-Mutation bestimmt dabei den Funktionsstatus des Pankreas. Bei Vorliegen milderer Mutationen kann eine gewisse Restfunktion des exokrinen Pankreas aufrechterhalten bleiben. Patienten mit schwerer CFTR-Mutation weisen eine exokrine Pankreasinsuffizienz auf und sind nicht mehr in der Lage, Verdauungsenzyme adäquat zu sezernieren. Diese Patienten entwickeln typischerweise keine Pankreatitis, während hingegen Patienten mit einer teilweisen Restfunktion des Pankreas eine akute oder chronische Pankreatitis entwickeln können.

In den späten 1990ern wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen chronischer Pankreatitis und heterozygoten CFTR-Mutationen beschrieben. Diese Beobachtung konnte auch durch Folgestudien bestätigt werden. Neuere Studien haben ergeben, dass Risikofaktoren der chronischen Pankreatitis, wie Alkoholkonsum und Nikotinkonsum, die CFTR-Funktion erheblich einschränken können. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass Menschen mit Pankreatitis eine reduzierte Expression und Funktion von CFTR aufweisen. Die gewonnenen Erkenntnisse deuten darauf hin, dass eine beeinträchtigte CFTR-Funktion eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Pankreatitis spielt (2, 10).

#### **4.6. CPA1 Mutation**

Mutationen im Carboxypeptidase A1-Gen (CPA1-Gen) werden mit dem Auftreten einer chronischen Pankreatitis assoziiert. Studien haben gezeigt, dass bestimmte Mutationsvarianten zu einem deutlichen Verlust der CPA1-Aktivität führen. Besonders Varianten, die eine Fehlfaltung des Enzyms verursachen, wie beispielsweise die Mutation p.N256K, resultieren in einer verminderten Sekretion und induzieren Stress im endoplasmatischen Retikulum. Dieser Mechanismus wird als wesentlicher Faktor in der Pathogenese der chronischen Pankreatitis angesehen. Eine tierexperimentelle Studie hat gezeigt, dass Mäuse mit der CPA1-pN256K-Mutation charakteristische Merkmale einer chronischen Pankreatitis entwickeln, darunter Azinuszellatrophie, Infiltration mit Entzündungszellen und Fibrose. Diese Befunde unterstreichen die Rolle von CPA1-Mutationen in der Krankheitsentstehung.

Die Prävalenz von CPA1-Mutanten bei Patienten mit chronischer Pankreatitis liegt bei etwa 3%. Hervorzuheben ist jedoch, dass bei pädiatrischen Patienten mit chronischer Pankreatitis Fehlfaltungsmutationen des CPA-1 Gens stark überrepräsentiert sind. Daher ist eine genetische Analyse insbesondere bei sehr jungen Patienten mit idiopathischer Pankreatitis empfehlenswert (11–13).

#### **4.7. Autoimmunität**

Autoimmunität stellt einen weiteren ätiologischen Faktor der chronischen Pankreatitis dar. Die Autoimmunpankreatitis (AIP) wurde 1995 erstbeschrieben und ist seither als eine eigene Entität der chronischen Pankreatitis bekannt. Dieser eigenständige Form der chronischen Pankreatitis wird in zwei bzw. drei Subtypen unterteilt (7).

Die Autoimmunpankreatitis unterscheidet sich von anderen chronischen Pankreatitiden vor allem durch spezifische histopathologische Merkmale, die auch die beiden Typen definieren. Die Typ 1 Autoimmunpankreatitis, auch als lymphoplasmozytisch-sklerosierende Pankreatitis bezeichnet, gehört zum Spektrum der IgG4 assoziierten Erkrankungen. Es handelt sich dabei um eine Multiorganerkrankung, die sich unter anderem am Pankreas als chronische Pankreatitis manifestieren kann. Histologisch sind lymphoplasmozytäre Infiltrate sowie mehr als 10 IgG4-

positive Plasmazellen pro hochauflösendem Gesichtsfeld charakteristisch. Die Typ 2 Autoimmunpankreatitis, auch idiopathische duktuszentrierte Pankreatitis genannt, ist hingegen eine pankreasspezifische Erkrankung, die nicht mit IgG4 in Zusammenhang steht. Bei 15-30% der Patienten liegt gleichzeitig eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung vor, zumeist eine Colitis Ulcerosa. Pathognomonisch für die AIP Typ 2 sind granulozytäre epitheliale Läsionen in den mittleren und kleinen Gängen sowie in den Acini. Die Infiltration mit Neutrophilen und die fibroinflammatorischen Prozesse betreffen hier vor allem die kleinen und mittleren Gänge. Die beiden Subtypen unterscheiden sich hinsichtlich Epidemiologie, Pathogenese und histologischem Muster. Eine Gemeinsamkeit dieser beiden Typen ist jedoch das gute Ansprechen auf Kortikosteroide sowie andere steroid-sparende Immunmodulatoren (5, 14).

Die ICI-induzierte Autoimmunpankreatitis (Typ 3) stellt eine seit dem Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) neu beschriebene klinische Entität dar. Es handelt sich dabei um eine immunvermittelte Nebenwirkung unter CTLA-4, PD-1 und PD-L1-Inhibitoren und wird als medikamenteninduzierte Form der Autoimmunpankreatitis verstanden. Pathophysiologisch liegt eine überschießende T-Zell-Aktivierung infolge eines Verlusts der peripheren Immuntoleranz zugrunde, die zu einer lymphozytären Infiltration des Pankreas führt. Klinisch manifestiert sich diese Erkrankung meist mild oder asymptomatisch und ist häufig durch isolierte Lipaseerhöhungen bei insgesamt sehr niedriger Mortalität gekennzeichnet. Im Gegensatz zur Autoimmunpankreatitis Typ 1 besteht kein gesicherter Zusammenhang mit IgG4-assoziierten Erkrankungen. Das klinische Erscheinungsbild sowie das gute Ansprechen auf Kortikosteroide sprechen jedoch für eine autoimmune Genese und begründen die Einordnung als Autoimmunpankreatitis Typ 3 (15).

#### **4.8. Obstruktive und Anatomische Varianten**

Mit einer Prävalenz von 2-9% stellen obstruktive Ursachen einen Risikofaktor in der Pathogenese der chronischen Pankreatitis dar. Eine persistierende Abflussbehinderung des Pankreassekrets kann zu einer sekretorischen Stase und daraus resultierenden Druckerhöhung im Ductus pancreaticus führen. Ein Durchmesser von  $\geq 6$ mm (normaler Durchmesser bis 3mm) des stromaufwärts der Stenose gelegenen Gangabschnitts gilt als Indikator für eine pathologische Hypertonie im Ductus pancreaticus. Häufige Ursachen einer Abflussbehinderung können zum Beispiel entzündungsbedingte Strikturen im Pankreasgang, intraduktale Steine, Pseudozysten sowie andere Raumforderungen, die das Ganglumen mechanisch einengen, sein (2, 16, 17).

Kongenitale anatomische Varianten des Pankreas können ebenfalls zur Entstehung einer chronischen Pankreatitis beitragen. Eine der häufigsten anatomischen Variationen ist das Pankreas divisum, das mit einer Prävalenz von 4,5-9,6% auftritt. Diese Fehlbildung des Pankreasgangsystems resultiert aus einer unvollständigen Verschmelzung des dorsalen und ventralen Pankreasgangs im Rahmen der Embryonalentwicklung, wodurch die beiden Ausführungsgänge separat in das Duodenum münden. Morphologisch kann das Pankreas divisum in eine komplette Form (am häufigsten; ca. 70%) mit vollständiger Trennung des dorsalen und ventralen Gangsystems und in eine inkomplette Form (ca. 15%) mit partieller Verbindung zwischen beiden Gängen unterteilt werden. Eine seltene Sonderform stellt das Pankreas divisum reversum dar, bei der überwiegend der ventrale Pankreasgang die Drainage des Pankreas übernimmt. Studien haben zwar gezeigt, dass das Pankreas divisum allein nicht als direkte Ursache einer chronischen Pankreatitis angesehen werden kann. Jedoch wurde festgestellt, dass diese anatomische Variante bei Patienten mit einer genetisch bedingten Pankreatitis signifikant

häufiger auftritt. Dies deutet darauf hin, dass eine derartige Anomalie als Kofaktor in Kombination mit genetischen oder anderen Risikofaktoren fungieren kann (4, 8, 18).

#### 4.9. Hypertriglyzeridämie

Die weltweite Zunahme der Adipositas führt zu einem Anstieg der Inzidenz an metabolischen Erkrankungen, darunter auch die Hyperlipidämie. Hypertriglyzeridämie stellt einen Risikofaktor für die Entstehung einer Pankreatitis dar. Während in der Vergangenheit Triglyzeridwerte von über 1000mg/dl als kritischer Schwellenwert angesehen wurden, deuten aktuelle Erkenntnisse darauf hin, dass auch bereits niedrigere Serum-Triglyzeridspiegel die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Pankreatitis erhöhen. Eine Studie von Beyer et al. berichtet, dass die Prävalenz der Hypertriglyzeridämie bei Patienten mit chronischer Pankreatitis zwischen 3-13% liegt (2, 7, 13).

#### 4.10. Idiopathisch und tropische Ursachen

Wenn im Rahmen der diagnostischen Untersuchung keine eindeutig ätiologische Ursache für die Erkrankung identifiziert werden kann, so bezeichnet man diese als idiopathische chronische Pankreatitis. Besonders bei jungen Patienten, die zunächst als idiopathisch klassifiziert werden, können mittels genetischer Analysen oftmals Mutationen in Genen nachgewiesen werden, die in engem Zusammenhang mit der chronischen Pankreatitis stehen (2).

Ein weiterer Subtyp der chronischen Pankreatitis ist die tropische Pankreatitis, die überwiegend in tropischen Regionen wie Afrika, Südostasien und Indien auftritt. Charakteristisch ist ein Krankheitsbeginn in der Jugend oder im frühen Erwachsenenalter. In Endemiegebieten liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 24 Jahren. Die Pathogenese dieser Unterform unterscheidet sich in gewissen Aspekten von anderen Formen der chronischen Pankreatitis, und auch der Krankheitsverlauf ist häufig durch ein schnelleres Fortschreiten charakterisiert. Zudem werden bei 40-50% der Patienten Mutationen im SPINK1-Gen nachgewiesen, die jedoch den Phänotyp nicht wesentlich zu beeinflussen scheinen (5, 19).

Risikofaktoren	Prävalenz bei Patienten mit CP	Risiko eine CP zu entwickeln vs Kontrollgruppe
Übermäßiger Alkoholkonsum	40-70%	OR 1,7 nach der ersten Pankreatitis-Episode im Vergleich zu Nicht-Trinkern
Regelmäßiger Tabakkonsum	Ca. 60%	OR 2,8 nach der ersten Pankreatitis-Episode im Vergleich zu Nicht-Rauchern
PRSS1-Mutation (hereditäre Pankreatitis)	3-10%	Autosomal dominanter Erbgang mit geschätzter 90%iger Penetranz für die häufigsten Varianten p.R122H und p.N29I

<b>SPINK1- Mutation</b>	10%	OR 11,0 für die häufigste Mutation p.N34S
<b>CFTR-Mutation</b>	Bis zu 7%	OR 1,5-16,0
<b>CPA1-Mutation</b>	3%	OR 25-80; höher bei Kindern <10 Jahren
<b>IgG4-assoziierte Erkrankung (Typ-1 Autoimmunpankreatitis)</b>	1-2%	Unbekannt
<b>Pankreasgangobstruktion</b>	2-9%	Unbekannt
<b>Hypertriglyzeridämie</b>	3-13%	Unbekannt

**Tabelle 1:** Prävalenz und Risikobewertung ausgewählter Risikofaktoren, modifiziert nach Beyer, Habtezion et al. 2020

## 5. Klinik: Symptome und Komplikationen

Während die chronische Pankreatitis auf zellulärer Ebene durch eine fortschreitende Schädigung des Parenchyms, anhaltende Entzündungsprozesse sowie durch Fibrose und strukturelle Gangveränderungen gekennzeichnet ist, manifestiert sie sich auf klinischer Ebene nach einer variabel langen subklinischen Phase meist mit akuten oder chronisch-rezidivierenden abdominalen Schmerzen. Das Fortschreiten der Parenchymveränderung führt im weiteren Krankheitsverlauf zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz mit Maldigestion und Steatorrhoe. Häufig kommt es in der Spätphase auch zu endokrinen Funktionsstörungen in Form eines pankreopriven Diabetes mellitus. Insbesondere die chronischen Schmerzen, aber auch die anderen Komplikationen, die in diesem Kapitel beschrieben werden, tragen zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der betroffenen Patienten bei (20, 21).

Dieses Kapitel bietet eine Übersicht über die Symptome und möglichen Komplikationen der chronischen Pankreatitis. Die Diagnostik sowie die Therapie der einzelnen Symptome und Komplikationen werden in den jeweiligen Kapiteln zur Diagnostik bzw. Therapie beschrieben.

### 5.1. Abdominelle Schmerzen

Abdominelle Schmerzen stellen das häufigste Symptom der chronischen Pankreatitis dar und treten bei etwa 70-80% der Patienten auf. Sie sind zudem die Hauptursache für Morbidität und eine eingeschränkte Lebensqualität. Typischerweise sind die Schmerzen im Epigastrium und strahlen gürtelförmig in Richtung Rücken aus, jedoch sind auch andere Ausprägungen möglich. Die Schmerzen können sowohl von der Charakteristik als auch vom Verlauf variieren und dem entsprechend in drei Kategorien eingeteilt werden. Schmerztyp A steht für episodische, akut auftretende schwere Schmerzattacken die früh im Krankheitsverlauf auftreten. Typ B beschreibt persistierende chronische Schmerzphasen, die durch intermittierende starke Schmerzepisoden unterbrochen werden. Mit Schmerztyp C sind chronisch anhaltende, starke Schmerzen, ohne dazwischenliegende schmerzfreie Intervalle gemeint (5, 22).

Die Pathogenese der Schmerzen bei chronischer Pankreatitis ist multifaktoriell und komplex. Das Fehlen einer eindeutigen Korrelation zwischen morphologischen Veränderungen und Schmerzmustern verdeutlicht die Komplexität des Schmerzsyndroms. Häufig führen Pankreasstrikturen oder -steine zu einer Obstruktion des Ductus pancreaticus, was zu einer

intraduktalen Hypertension führen kann. Dies führt zu einem erhöhten intraparenchymalen Druck und kann letztlich eine Ischämie des Pankreasgewebes nach sich ziehen. Weiters tragen die rezidivierenden Entzündungsprozesse mit den Gewebsvernarbung und der Fibrosierung zur Entwicklung neuropathischer Schmerzen bei. Neben diesen Erklärungen gibt es noch weitere Theorien, die die Schmerzgenese erklären. Neuere Erkenntnisse legen nahe, dass neben der Neuropathie auch Neuroplastizität eine entscheidende Rolle in der Schmerzgenese spielt. Demnach kann es sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem zu Veränderungen kommen, die zu Allodynie (Schmerzempfindung auf normalerweise nicht schmerzhaft Reize) und Hyperalgesie (verstärkte Schmerzreaktion auf normalerweise gering schmerzhaft Reize) führen. Zusätzlich können neuropathologische Veränderungen, wie eine Ausdünnung der Hirnrinde und Veränderungen in der Schmerzverarbeitung sowie zentrale Sensibilisierung dazu beitragen, dass Schmerzen, die anfangs intermittierend auftreten, im weiteren Verlauf der Krankheit zu einem chronischen, konstanten Symptom werden. Neben biologischen Faktoren spielen auch psychosoziale Einflüsse eine Rolle, die zur Schmerzchronifizierung beitragen können. Die multifaktorielle Genese des Schmerzsyndroms und die teilweise unzureichend verstandenen Mechanismen stellen eine besondere Herausforderung für die Therapie dar (5, 6, 21).

## 5.2. Exokrine Pankreasinsuffizienz

Die exokrine Pankreasinsuffizienz ist definiert als eine eingeschränkte Sekretion von Pankreasenzymen und/oder Bikarbonat in das Duodenum. Bei der chronischen Pankreatitis kann sich diese Funktionsstörung aufgrund des progredienten Verlusts von funktionsfähigem Pankreasparenchym und des fibrotischen Umbaus des Organs entwickeln. Dabei ist hervorzuheben, dass die morphologischen Veränderungen nicht proportional zum klinischen Erscheinungsbild oder dem Schweregrad der exokrinen Insuffizienz sind. Während nur wenige Patienten bereits bei Diagnosestellung der chronischen Pankreatitis eine exokrine Pankreasinsuffizienz aufweisen, entwickeln über 70% der Betroffenen diese im Verlauf der Erkrankung. Bei Patienten mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis tritt eine exokrine Pankreasinsuffizienz meist erst nach einer Latenzzeit von etwa 10 bis 15 Jahren auf. Diese Verzögerung ist auf die hohe Reservekapazität des Pankreas zurückführbar. Erst wenn mehr als 90% der exokrinen Funktion verloren gehen und die Sekretionsrate auf unter 10% des Normalwertes absinkt, treten klinische Symptome auf. Von den Pankreasenzymen spielen insbesondere das Trypsin und die Lipase eine wichtige Rolle bei der Verdauung von Fett und Protein. Die klinische Manifestation der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist vor allem auf die Fettmalabsorption zurückführbar. Charakteristische Symptome umfassen dabei Blähungen, abdominelles Unwohlsein sowie Steatorrhoe und Gewichtsverlust. Besonders der Gewichtsverlust und die Steatorrhoe gelten als hinweisgebend für eine signifikante exokrine Insuffizienz. Jedoch kann es auch bereits in frühen Stadien zu einer unzureichenden Resorption von fettlöslichen Vitaminen (Vitamin A, D, E und K) kommen. Sekundär kann es auch zu bakteriellen Fehlbesiedelungen und Veränderungen im Darm-Mikrobiom kommen. Ein Vitamin D Mangel in Kombination mit dem chronischen Entzündungszustand im Pankreas erhöht das Risiko für Osteopenie oder Osteoporose, wodurch wiederum Knochenschmerzen und Frakturen bereits bei geringem Trauma begünstigt werden. Darüber hinaus wird auch ein Mangel an Vitamin B12 sowie die verminderte Aufnahme von Mikronährstoffen wie Zink und Magnesium mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz assoziiert (5, 7, 22).

Die Symptomatik der exokrinen Insuffizienz ist vielfältig und kann neben der Leistungsfähigkeit auch die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Durch klinische Symptome alleine kann eine

exokrine Pankreasinsuffizienz jedoch nicht eindeutig diagnostiziert werden, weshalb Funktionstests zur eindeutigen Diagnosestellung herangezogen werden (7).

Weitere Information zu Diagnosemethoden und Therapiemöglichkeiten der exokrinen Pankreasinsuffizienz finden sich in den entsprechenden Kapiteln.

### 5.3. Endokrine Pankreasinsuffizienz

Das Pankreas erfüllt neben seiner exokrinen Funktion als Produzent von Verdauungsenzymen auch eine wichtige Rolle als endokrine Drüse, die für eine strenge Regulierung des Blutglukosespiegels sorgt. Von besonderer Bedeutung in diesem Zusammenhang sind die im Pankreas produzierten Hormone Insulin, Glukagon und das pankreatische Polypeptid (19).

Bei der chronischen Pankreatitis führt der fibroinflammatorische Umbau des Gewebes nicht nur zu einer Schädigung des Parenchyms, sondern kann bei einem signifikanten Teil der Patienten auch zu einer Zerstörung der pankreatischen Langerhans-Inseln führen. Dies resultiert in einer endokrinen Insuffizienz, die als pankreopriver Diabetes mellitus (Typ 3c Diabetes) bezeichnet wird. Neben dem Verlust von  $\beta$ -Zellen und einer daraus resultierenden verminderten Insulinsekretion, kommt es auch zu einer verminderten Produktion von pankreatischen Polypeptid, was eine hepatische Insulinresistenz begünstigen kann. Der Verlust der Alpha-Zellen führt zudem zu einer gestörten Glukagonsekretion, wodurch die Glukosefreisetzung als Gegenregulation bei Hypoglykämie beeinträchtigt wird. Zusätzlich kann die exokrine Pankreasinsuffizienz durch eine intestinale Malabsorption die Aufnahme der Nährstoffe beeinflussen. Diese pathophysiologischen Mechanismen können in Kombination zu erheblichen Schwankungen im Glukosestoffwechsel führen und dadurch besonders herausfordernd in der therapeutischen Behandlung sein (23).

Die Punktprävalenz des pankreopriven Diabetes mellitus bei chronischer Pankreatitis liegt bei etwa 30-40%, während die Lebenszeitprävalenz im Krankheitsverlauf bis zu etwa 80% beträgt. Die Inzidenz des pankreopriven Diabetes mellitus hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab und steigt mit der Dauer der chronischen Pankreatitis, dem Vorliegen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz sowie der Ausbildung von Verkalkungen des Pankreasparenchyms (5, 23). Eine Studie von Ito, et al. zeigte, dass nach einem achtjährigen Follow-up von Patienten mit chronischer Pankreatitis die pankreoprive Diabetesprävalenz signifikant höher war, wenn Pankreasverkalkungen vorlagen im Vergleich zu Patienten ohne Verkalkungen (70% vs. 30%). Zudem erwies sich die alkoholische chronische Pankreatitis mit 67,8% als die häufigste Ätiologie bei Patienten, die einen Diabetes mellitus entwickelten (24). Bei Patienten mit hereditärer Pankreatitis liegt das mediane Alter bei Erstmanifestation eines DM3c bei etwa 38-53 Jahren und ist unabhängig vom zugrunde liegenden Mutationsstatus (25).

Klinisch äußert sich ein pankreopriver Diabetes mellitus in erster Linie durch Symptome der Hyperglykämie wie Polyurie und Polydipsie. Eine diabetische Ketoazidose oder Koma treten jedoch nur selten auf. Beachtet werden muss aber, dass die reduzierte Glukagonsekretion in Kombination mit der eingeschränkten Nährstoffaufnahme infolge der exokrinen Insuffizienz auch das Risiko für Hypoglykämien erhöhen (19).

### 5.4. Pseudozysten

Pankreatische Pseudozysten sind eine häufige Komplikation der chronischen Pankreatitis, sie treten bei etwa 20-40% der Patienten auf. Sie entstehen durch eine Ansammlung von Pankreassekret, das teilweise auch entzündliche oder nekrotische Bestandteile enthalten kann.

Diese Flüssigkeitsansammlung wird von einer Wand aus Granulationsgewebe ohne epitheliale Auskleidung umgeben. Pseudozysten können sowohl innerhalb des Pankreas als auch extrapankreatisch lokalisiert sein (16, 17). In etwa 10% der Fälle kommt es zu einer spontanen Rückbildung der Pseudozysten (nach akuter Pankreatitis in 33-40% der Fälle (26)). Kleine Pseudozysten (unter 5 cm) verlaufen meist asymptomatisch und bleiben komplikationslos. Größere Zysten (über 5 cm) sind hingegen häufiger mit Symptomen und potenziellen Komplikationen assoziiert (10%). Zu den klinischen Manifestationen zählen abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, frühzeitiges Sättigungsgefühl, Gewichtsverlust sowie mechanische Obstruktionen des Magenausganges, des Duodenums oder der Gallenwege. In etwa 60% der Fälle besteht eine Verbindung der pankreatischen Pseudozyste mit dem Ductus pancreaticus, was das Risiko für weitere Komplikationen (Rezidive nach endoskopischer Therapie) erhöht. Zu den potenziellen, teils lebensbedrohlichen Komplikationen zählen Infektionen, Blutungen, Fistelbildungen in benachbarte Hohlorgane, Rupturen der Zysten in die Peritonealhöhle sowie vaskuläre Thrombosen der Pfortader oder Milzvenen (17, 27).

## **5.5. Metabolische Knochenerkrankungen**

Metabolische Knochenerkrankungen, insbesondere Osteoporose und Osteomalazie, stellen aufgrund ihrer Häufigkeit eine relevante Komplikation bei Patienten mit chronischer Pankreatitis dar. Eine Metaanalyse von zehn Studien schätzt die gepoolte Prävalenz von Osteopenie und Osteoporose auf 65% (5). Die hohe Prävalenz dieser Knochenerkrankungen ist multifaktoriell bedingt, aber lässt sich vor allem damit erklären, dass viele Faktoren der chronischen Pankreatitis auch den Knochenstoffwechsel beeinträchtigen. Als gemeinsame Risikofaktoren gelten der übermäßige Konsum von Alkohol sowie Nikotinabusus, die sich beide negativ auf den Knochenstoffwechsel und die Pankreatitis auswirken. Darüber hinaus spielt die chronische Entzündung mit der verstärkten Freisetzung proinflammatorischer Zytokine eine zentrale Rolle in der Pathogenese der pankreatitisassoziierten Osteopathien. Zudem führt die exokrine Pankreasinsuffizienz infolge eines Lipasemangels zu einer Malabsorption essenzieller Nährstoffe, insbesondere von Vitamin D, sowie zu einer verminderten Calciumresorption durch die Seifenbildung von Calcium mit inkomplett zerlegten Triglyceriden, wodurch dieses nicht resorbierbar ist. Der daraus resultierende Vitamin-D-Mangel führt zu einer reduzierten intestinalen Aufnahme von Calcium und Phosphat und kann einen sekundären Hyperparathyreoidismus induzieren. Dieser ist durch eine kompensatorische Erhöhung des Parathormons gekennzeichnet, welche die osteoklastäre Knochenresorption stimuliert und damit zur Demineralisation des Knochens mit der Entwicklung von Osteopenie und Osteoporose beiträgt. Diese durch die chronische Pankreatitis bedingten Mangelerscheinungen begünstigen somit die Entwicklung einer pankreatitisassoziierten Osteopathie. Die Kombination all dieser Faktoren wirkt synergistisch und führt zu einem veränderten Knochenstoffwechsel der das Frakturrisiko erhöhen kann (28).

## **5.6. Duktales Pankreaskarzinom**

Eine chronische Pankreatitis gilt als Risikofaktor für die Entstehung eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas. Die persistierende Entzündung, die mit einem vermehrten Zellumsatz sowie einer verstärkten Proliferation pankreatischer Sternzellen einhergeht, fördert die Karzinogenese. Eine Metaanalyse von Gandhi et al., die 12 Studien einschloss, ergab ein 22,61-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines duktales Adenokarzinoms bei Patienten mit einer

chronischen Pankreatitis. Bei Patienten mit einer hereditären Pankreatitis ist das Risiko nochmals signifikant gesteigert, mit einer standardisierten Inzidenzrate von 63,36%. Generell korreliert das Lebenszeitrisko für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms mit der Krankheitsdauer der chronischen Pankreatitis (29). In etwa 5% der Patienten mit chronischer Pankreatitis entwickeln ein Pankreaskarzinom in ihrem Leben (30).

Die Meta-Analyse von Quammie et al. zeigt, dass Patienten mit chronischer Pankreatitis neben einem hohen Risiko für ein Pankreaskarzinom auch ein moderat erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines extrapankreatischen Malignoms aufweisen. Insbesondere für Tumore der Leber und der Lunge, wobei ein Teil des Risikos durch gemeinsame Risikofaktoren wie Rauchen und Alkohol erklärbar ist (31).

## 5.7. Gallengangsstriktur

Benigne Gallengangsstrikturen (BSG) sind eine häufige Komplikation der chronischen Pankreatitis mit einer Prävalenz zwischen 3% und 23%. In einzelnen Studien wurde jedoch eine Prävalenz von bis zu 46% berichtet (17). Typischerweise resultiert die durch chronische Pankreatitis verursachte Gallengangsstriktur aus zirkumferentiellen fibrotischen und kalzifizierenden Ablagerungen, die zu einer lumeneinengenden Striktur des Ductus choledochus führen. Darüber hinaus können auch extraluminale Obstruktionen auftreten, beispielsweise infolge von Pankreasödemen oder anderen Raumforderungen im Pankreaskopf. Wird eine Gallengangsstriktur festgestellt, erfordert es eine sorgfältige Differenzierung gegenüber dem Vorhandensein von malignen Erkrankungen. Während einige Gallengangsstrikturen asymptomatisch bleiben, manifestieren sich andere klinisch durch Symptome wie beispielsweise Schmerzen, Übelkeit, Gewichtsverlust, Ikterus und Juckreiz. In etwa 10% der Fälle können Komplikationen wie eine Cholangitis oder eine sekundäre biliäre Zirrhose auftreten (17, 27). Ein Ikterus kann sich bei bis zu 50% der betroffenen Patienten innerhalb eines Monats wieder spontan zurückbilden, insbesondere wenn die ursächlichen Ödeme oder anderen Raumforderungen regredient sind. Da eine sekundäre biliäre Zirrhose mit 7,3% relativ häufig ist, empfiehlt es sich auch bei asymptomatischen Patienten die alkalische Phosphatase im Serum zu kontrollieren. Bei einer Erhöhung der Werte auf mehr als das Zwei- bis Dreifache des oberen Normwerts sollte daher eine Gallengangsdrainage in Erwägung gezogen werden (32).

## 5.8. Weitere Komplikationen

Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Symptomen und Komplikationen können weitere relevante Komplikationen auftreten, die in diesem Abschnitt kurz erläutert werden. Eine Milzvenenthrombose stellt eine vaskuläre Komplikation der chronischen Pankreatitis dar. Darüber hinaus können auch die Vena portae (Pfortader) sowie die superiore Mesenterialvene von thrombotischen Verschlüssen betroffen sein. Die Pathogenese wird primär auf lokale Entzündungsprozesse sowie auf die mechanische Kompression durch pankreatische Pseudozysten zurückgeführt. Durch den gebildeten Thrombus kann es zu einer linksseitigen portalen Hypertension kommen, die auch mit der Entwicklung von Varizen, v.a. im Fundus des Magens einhergehen kann. Während viele Verläufe asymptomatisch bleiben, kommt es in etwa bei 7% der Fälle zu Blutungen (17, 33). Eine weitere potenzielle Komplikation der chronischen Pankreatitis sind interne Pankreasfisteln. Von besonderer Bedeutung sind pankreatikopleurale sowie -peritoneale Fisteln, die durch eine pathologische Verbindung zwischen dem

Pankreasgangsystem und der Pleurahöhle bzw. der Peritonealhöhle mit Ergüssen entstehen können (17). Die chronische Pankreatitis kann darüber hinaus eine sekundäre Duodenal- und Gallengangstenose verursachen, insbesondere wenn die fibroinflammatorischen Prozesse den Pankreaskopf und die paraduodenalen Strukturen betreffen. Diese Konstellation findet sich gehäuft, jedoch nicht ausschließlich, bei Patienten mit Pankreas divisum, insbesondere bei ausgeprägter Beteiligung des Ductus Santorini, und ist typisch für die sogenannte Rinnenpankreatitis. Eine wichtige Differentialdiagnose stellt in diesem Zusammenhang eine Duodenalstenose als Folge eines Pankreaskarzinoms dar, die eine weiterführende Diagnostik erfordert (34).

## 6. Diagnostik und Klassifikationssysteme

Die Diagnose der chronischen Pankreatitis stützt sich auf eine Kombination aus klinischen Symptomen und anamnestisch erhobenen Risikofaktoren sowie auf Laboruntersuchungen und bildgebenden Verfahren (22). Während fortgeschrittene Stadien der chronischen Pankreatitis oftmals allein durch den Einsatz bildgebender Verfahren diagnostiziert werden können, gestaltet sich die Identifikation früher Stadien oft schwierig und stellt deshalb eine diagnostische Herausforderung dar. Viele Kriterien zur Diagnose der chronischen Pankreatitis wurden auf Basis typischer Merkmale in fortgeschrittenen Krankheitsstadien entwickelt und sind daher besonders in frühen Stadien teilweise nicht hilfreich (2).

Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine chronische Pankreatitis, erhöhen eine typische Anamnese mit charakteristischen in den Rücken ausstrahlenden Schmerzen, Steatorrhoe, eine endokrine Insuffizienz sowie eine positive Expositions- und/oder Familienanamnese mit genetischen Polymorphismen die Vortestwahrscheinlichkeit (35).

Der Izbicki-Schmerzscore ist ein validierter, speziell für die chronische Pankreatitis entwickelter Fragebogen zur Beurteilung der Schmerzintensität. Er berücksichtigt Häufigkeit und Stärke der Schmerzen, Analgetikagebrauch sowie krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit, aus denen ein Gesamtscore von 0 (keine Schmerzen) bis 100 (schwerste Schmerzen, die die Lebensqualität massiv beeinträchtigen) berechnet wird (36). Der COPPS-Score (Chronic Pancreatitis Prognosis Score) ist ein prognostischer Score zur Abschätzung des kurz- bis mittelfristigen Krankheitsverlaufs bei chronischer Pankreatitis. Er basiert auf fünf leicht verfügbaren Parametern: Schmerzintensität (VAS 0-10), HbA1c, CRP, BMI, Thrombozytenzahl. Für jeden Parameter werden je nach Ausprägung 1,2 oder 3 Punkte vergeben. Die Punkte werden summiert und dem entsprechend in COPPS A 5-6 Punkte (niedriges Risiko); COPPS B 7-9 Punkte (moderates Risiko) und COPPS C 10-15 Punkte (hohes Risiko) unterteilt (37).

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann der SF-36 Fragebogen (Short-Form-36-Health Survey) eingesetzt werden. Er besteht aus 36 Fragen, die die subjektive Gesundheit in acht Dimensionen abbilden: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden (38).

Zur morphologischen Beurteilung stehen verschiedene bildgebende Modalitäten zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität unterscheiden (35). In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Metaanalyse von Isaa et al. aus 43 Kohortenstudien zur diagnostischen Effektivität der einzelnen Verfahren angeführt (39). Hinsichtlich des diagnostischen Algorithmus bestehen teils unterschiedliche Empfehlungen in den Leitlinien. Während die Clinical Guidelines des American College of Gastroenterology von 2020 die Computertomographie oder die Magnetresonanztomographie als primäre Bildgebung empfehlen, spricht sich die deutschen S3-

Leitlinien von 2022 für die transabdominelle Sonografie als Methode der ersten Wahl aus. Zu den weiteren Verfahren, die zur Diagnose eingesetzt werden, zählen die Endosonographie, MRCP sowie ERCP, die eine vergleichbar hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen (7, 35). Die Entnahme von Pankreasgewebe sowie die histologische Untersuchung sind im Normalfall zur Diagnose nicht erforderlich oder nicht verfügbar. Zur Beurteilung der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion werden bei Diagnosestellung Laboruntersuchungen und Funktionstests durchgeführt. Es umfasst das Screening auf Diabetes mellitus, die Bestimmung der fäkalen Elastasekonzentration sowie die Untersuchung auf Vitaminmangel. Ziel ist die frühzeitige Erkennung der chronischen Pankreatitis, die Abgrenzung von Differenzialdiagnosen und die Einleitung einer adäquaten Therapie (22).

Die einzelnen diagnostischen Verfahren sowie deren Vor- und Nachteile werden in den folgenden Unterkapiteln detaillierter behandelt.

Modalität	Sensitivität (95% Konfidenzintervall)	Spezifität (95% Konfidenzintervall)
Transabdominelle Sonografie	67% (53-78%)	98% (89-100%)
CT	75% (66-83%)	91% (81-96%)
MRCP	78% (69-85%)	96% (90-98%)
EUS	81% (70-89%)	90% (82-95%)
ERCP	82% (76-87%)	94% (87-98%)

**Tabelle 2:** Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren, modifiziert nach Issa, Kempeneers et al. 2017

## 6.1. Bildgebende Verfahren

### 6.1.1. Transabdominelle Sonografie

Die transabdominelle Sonografie ist eine nicht-invasive, risikofreie und wiederholbare Untersuchungsmethode, die einfach und schnell verfügbar ist. Aufgrund dieser Eigenschaften wird sie in den S3-Leitlinien als initiale Basisdiagnostik empfohlen. Auch im Krankheitsverlauf eignet sich der Ultraschall zur Detektion von Komplikationen wie beispielsweise Pseudozysten. Die diagnostische Qualität der Sonografie ist jedoch stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Besondere das Pankreas ist aufgrund seiner retroperitonealen Lage und der häufigen Überlagerung durch luftgefüllte Darmschlingen manchmal schwer einzustellen und daher nicht immer optimal darstellbar (7). Ein häufiger Befund, der mittels transabdominell Ultraschall festgestellt werden kann, sind intraduktale Verkalkungen. Diese gelten als pathognomonisch für die chronische Pankreatitis und treten bei etwa 40% der Patienten in fortgeschrittenen Stadien auf. Verkalkungen mit einem Durchmesser von mehr als 2 mm erscheinen als hyperechogene Herde mit dahinterliegender Schallschattenbildung. Zudem können auch Veränderungen wie Erweiterungen oder Unregelmäßigkeiten des Pankreasgangs erkannt werden. Die Beurteilung der Organgröße ist möglich, jedoch sehr unspezifisch. Neben den bereits genannten pankreatischen Pseudozysten können mittels Sonographie auch Flüssigkeitsansammlungen, akute Entzündungsschübe sowie Pseudoaneurysmen detektiert werden. In frühen Stadien der chronischen Pankreatitis, wenn nur geringgradige und subtile morphologische Veränderungen präsent sind, stößt die konventionelle transabdominelle Sonografie an ihre Grenzen (40). In der

Metaanalyse von Issa et al. aus dem Jahr 2017 wurden bildgebende Verfahren hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität anhand von 43 Kohortenstudien untersucht. Dabei zeigte sich, dass die transabdominelle Sonografie mit einer Sensitivität von nur 67% die geringste diagnostische Genauigkeit aufwies (39). Eine prospektive Studie von Engjom et al. mit 134 Patienten demonstrierte jedoch, dass eine Gewichtung der detektierten Merkmale unter Anwendung der Rosemont-Klassifikation, die ursprünglich für die Endosonografie entwickelt wurden, die diagnostische Genauigkeit verbessern kann. In dieser Studie erreichte die Sonografie eine Sensitivität von 81% mit einem 95%-igen Konfidenzintervall von (69-91%) und eine Spezifität von 97% mit einem Konfidenzintervall von (90-100%) (41).

### 6.1.2. Endosonografie

Die Endosonografie (EUS) gilt als ein hochoempfindliches Verfahren für die Diagnose der chronischen Pankreatitis. Die Sensitivität dieser endoskopischen Ultraschallmethode liegt mit 81% höher als die von CT und MRCP (39). Die unmittelbare Nähe zum Pankreas durch das Endoskop und der Einsatz von Hochfrequenzsonden ermöglichen hochauflösende Bilder des Pankreasparenchyms sowie der Gangstrukturen. Die Endosonografie kann bereits geringe morphologische Veränderungen detektieren, die auf eine chronische Pankreatitis hinweisen und in der klassischen Schnittbildgebung bzw. mittels ERCP teilweise nicht erkennbar sind. Besonders in frühen Krankheitsstadien gilt sie daher als Methode der Wahl. Auch im weiteren Krankheitsverlauf bietet die Endosonografie die Möglichkeit, Komplikationen wie beispielsweise pankreatische Pseudozysten oder Nekrosen zu detektieren (7, 42).

Seit der ersten Verwendung der Endosonografie zur Diagnose der chronischen Pankreatitis im Jahr 1986 bestanden Mängel in der Standardisierung hinsichtlich der Technik, Nomenklatur sowie der verwendeten diagnostischen Kriterien. Zudem ist die Endosonografie, ähnlich der transabdominellen Sonografie, stark untersucherabhängig. Diese Einschränkungen erschwerten die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sowie deren Anwendung in der klinischen Praxis. Im Jahr 2009 wurden deshalb von 32 führenden Experten auf dem Gebiet der Endosonografie konsensbasierte Kriterien für die endosonografisch gestützte Diagnose der chronischen Pankreatitis definiert. Die sogenannte Rosemont-Klassifikation teilt die Befunde in Haupt- und Nebenkriterien ein, wobei die Hauptkriterien weiter in A- und B-Kriterien unterteilt werden. Zu den A-Hauptkriterien gehören hyperechogene Foci mit Schallauslöschung sowie Hauptgangverkalkungen, während die B-Kriterien die Lobularität mit Honigwaben umfassen. Zu den Nebenkriterien zählen Zysten, Hauptgangdilatation, unregelmäßige Pankreasgänge, dilatierte Seitengänge, Hauptgangverkalkungen, Septierungen, echoreiche Foci ohne Schallauslöschung und Lobularität ohne Honigwaben (43). Genauere Details zur Rosemont-Klassifikation sind in den Tabellen 3 und 4 angeführt.

Neben der klassischen Endosonografie wurde kürzlich auch die EUS-Elastographie eingeführt. Diese Technik bietet die Möglichkeit, die Gewebesteifigkeit des Pankreas zu messen. Dies kann einerseits bei der Bestimmung des Schweregrads der chronischen Pankreatitis und andererseits zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Veränderungen hilfreich sein. Die herkömmlichen B-Mode-Bilder der Endosonografie werden dabei in Echtzeit mit Farbkodierung überlagert, die unterschiedliche Gewebesteifigkeiten visualisieren und die Veränderungen objektiver darstellen (42).

Ein weiteres innovatives Verfahren ist die kontrastmittelverstärkte Endosonografie, die eine detaillierte Visualisierung der Vaskularisation ermöglicht. Hierbei wird ein Ultraschallkontrastmittel mit kleinen Mikrobäschen appliziert, die die Blutgefäße nicht durch Diffusion verlassen können.

Diese Technik der Kontrastverstärkung verbessert die Darstellung unterschiedlicher Vaskularisierungsmuster. In einer Studie von Harmsen et al. erwies sich die kontrastmittelverstärkte Endosonografie mit hohem mechanischen Index mit einer Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 91% als zuverlässige Methode zur Unterscheidung von duktalem Pankreaskarzinomen und chronischer Pankreatitis (44).

Kriterien	Merkmal	Definition	Histologisches Korrelat	
Parenchymale Merkmale	Haupt A	Hyperechogene foci mit Schallauslöschung	Echoreiche Strukturen $\geq 2$ mm (Länge x Breite) mit Schallauslöschung	Parenchymverkalkung
	Haupt B	Lobularität mit Honigwaben	Klar umschriebene, $\geq 5$ mm messende Strukturen mit echoreichem Randsaum und echoarmer Binnenstruktur Kontinuierlich über $\geq 3$ Lobuli	-
	Neben	Lobularität ohne Honigwaben	Klar umschriebene, $\geq 5$ mm messende Strukturen mit echoreichem Randsaum und echoarmer Binnenstruktur Nicht kontinuierlich	-
	Neben	Hyperechogene foci ohne Schallauslöschung	Echoreiche Strukturen $\geq 2$ mm (Länge x Breite) ohne Schallauslöschung	-
	Neben	Zysten	Echofreie runde oder ellipsoide Strukturen mit/ohne Septierung	Pseudozysten
	Neben	Septierung	Echoreiche Linien von $\geq 3$ mm Länge und in min. 2 Richtungen zur Untersuchungsebene	-
Duktales Merkmale	Haupt A	Hauptgangverkalkung	Echoreiche Strukturen $\geq 2$ mm (Länge x Breite) mit Schallauslöschung	Pankreatikolithiasis
	Neben	Unregelmäßiger Pankreashauptgang	Ungleichmäßige oder irreguläre Begrenzung des Ganges mit/ohne Ektasie	-
	Neben	Dilatierter Seitengänge	$\geq 3$ längliche echofreie Strukturen mit min. 1mm Durchmesser ausgehend vom Pankreashauptgang	Seitengangerweiterung
	Neben	Hauptgangdilatation	$\geq 3,5$ mm im Corpus oder $\geq 1,5$ mm im Schwanz	Hauptgangdilatation
	Neben	Hyperechogener Pankreashauptgang	Echoreiche, gut abgrenzbare Struktur, die $>50\%$ des Gangdurchmessers im Corpus oder Schwanz einnimmt	Gangsklerose

**Tabelle 3:** Rosemont-Klassifikation zur endosonografisch gestützten Diagnose der chronischen Pankreatitis, modifiziert nach Catalano et al. 2009

Diagnose Zuverlässigkeit		Erforderliche Kriterien
I.	Vereinbar mit chronischer Pankreatitis	A: 1 Hauptkriterium A + $\geq 3$ Nebenkriterien B: 1 Hauptkriterium A + 1 Hauptkriterium B C: 2 Hauptkriterien A
II.	Verdächtig für chronische Pankreatitis	A: 1 Hauptkriterium A + $< 3$ Nebenkriterien B: 1 Hauptkriterium B + $\geq 3$ Nebenkriterien C: $\geq 5$ Nebenkriterien
III.	Chronische Pankreatitis möglich	A: 3-4 Nebenkriterien B: 1 Hauptkriterium B $\pm < 3$ Nebenkriterien
IV.	Normal	$\leq 2$ Nebenkriterien

**Tabelle 4:** Diagnose Kategorien der Rosemont-Klassifikation, modifiziert nach Catalano et al. 2009

Außerhalb von Studien findet die Rosemont-Klassifikation nur vereinzelt Anwendung da sie kompliziert und wenig praktikabel ist.

### 6.1.3. Computertomographie

Die Computertomographie (CT) ist eine leicht verfügbare, nicht-invasive und im Vergleich zu anderen Verfahren kostengünstige Untersuchungsmethode, die jedoch mit einer Strahlenbelastung und einer eventuellen Kontrastmittel-Allergie einhergeht. In den klinischen Leitlinien des American College of Gastroenterology (ACG) wird daher die CT oder alternativ die Magnetresonanztomographie (MRT) als erste bildgebende Modalität zur Diagnosestellung der chronischen Pankreatitis empfohlen. Typische Befunde, die mittels CT detektiert werden, sind eine Dilatationen der Pankreasgänge, Parenchymatrophien sowie Verkalkungen des Pankreas. Neben strukturellen Veränderungen infolge einer akuten Pankreatitis können auch Komplikationen der chronischen Pankreatitis wie Pseudozysten, Pseudoaneurysmen sowie biliäre und duodenale Obstruktionen erkannt werden. Frühe Krankheitsstadien der chronischen Pankreatitis können jedoch im CT-Befund unauffällig aussehen (4).

Besonders gut geeignet ist die CT bei der Detektion von pathognomonischen Pankreasgang-Verkalkungen. Die Spezifität der kontrastverstärkten CT in der portalvenösen Phase ist sehr hoch und liegt bei nahezu 100%. Da jedoch kleine Verkalkungen durch die Kontrastmittelanreicherung maskiert werden können, ist eine ergänzende native CT sinnvoll (40).

Die mittels Computertomographie ermittelten morphologischen Veränderungen können anhand der adaptierten Cambridge-Klassifikation klassifiziert werden. Die Cambridge Klassifikation wurde ursprünglich für die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) entwickelt, und in den aktuellen Leitlinien der American Pancreatic Association auch für die Interpretation von CT-Befunden vorgeschlagen (45). Während bei der ursprünglichen Cambridge Klassifikation ausschließlich duktale Veränderungen berücksichtigt wurden, bezieht die radiologisch modifizierte Version auch parenchymatöse Veränderungen ein. Die chronische Pankreatitis wird dabei in 5 Kategorien eingeteilt: Cambridge 0 steht für keine Veränderungen, Cambridge 1 für Veränderungen, die mittels CT oder MRT nicht sichtbar sind. Für die Klassifizierung von Cambridge 2 bis 4 existieren spezifische Kriterien, die erfüllt sein müssen. Eine detaillierte Übersicht findet sich in Tabelle 5. Die Cambridge-Klassifikation eignet sich insbesondere für

Studien, da es sich um eine einheitliche Klassifikation handelt, die für verschiedene bildgebende Verfahren adaptiert wurde (46).

Einteilung	Kriterien CT
<b>Cambridge 0</b>	Keine morphologischen Veränderungen
<b>Cambridge 1</b>	In CT nicht detektierbar
<b>Cambridge 2</b>	Mind. 2 der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hauptgang zwischen 2-4 mm im Corpus pancreatis</li> <li>- Leichte Organvergrößerung</li> <li>- Heterogene Parenchymstruktur</li> <li>- Kleine zystische Veränderungen (&lt;10 mm)</li> <li>- Irregulärer Hauptgang</li> <li>- <math>\geq 3</math> pathologische Seitengänge</li> </ul>
<b>Cambridge 3</b>	Cambridge 2 + pathologischer Hauptgang >4 mm
<b>Cambridge 4</b>	Mind. 1 Kriterium von Cambridge 2 und/oder 3 + <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zystische Strukturen &gt; 10 mm</li> <li>- Parenchymverkalkungen</li> <li>- Intraduktale Füllungsdefekte (Kalksteine)</li> <li>- Gangobstruktion (Striktur)</li> <li>- Schwere Gangunregelmäßigkeiten</li> </ul>

**Tabelle 5:** Adaptierte Cambridge-Klassifikation der chronischen Pankreatitis, modifiziert nach Schreyer et al. 2014

#### 6.1.4. Magnetresonanztomographie und MRCP

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein hochauflösendes bildgebendes Verfahren, das eine detaillierte Beurteilung des Pankreasparenchyms ermöglicht. Die Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) ist eine spezialisierte MRT-Technik zur Darstellung des Pankreasgangsystems (7). Beide Methoden verzichten im Gegensatz zur CT auf ionisierende Strahlen. Die MRT weist eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Diagnose der chronischen Pankreatitis auf und ist insbesondere bei der Früherkennung der chronischen Pankreatitis empfindlicher als die CT (4).

Zu den mittels MRT detektierbaren parenchymatösen Veränderungen bei chronischer Pankreatitis zählen Pankreasatrophie, unregelmäßige Konturen des Caput und Corpus pancreatis, eine inhomogene Parenchymstruktur sowie eine verzögerte Kontrastmittelanreicherung nach Gadolinium-Verabreichung. Duktale Veränderungen, die durch MR(C)P erkannt werden können, umfassen intraduktale Füllungsdefekte (häufig bedingt durch Konkrementen), Dilatationen des Ductus pancreaticus und seiner Seitenästen sowie unregelmäßige Gangkonturen (47).

Die MRCP, die auf stark T2-gewichteten Sequenzen basiert, hat sich in Studien als gute, nicht-invasive Alternative zur komplikationsbelasteten ERCP erwiesen und die diagnostische ERCP obsolet gemacht. Die Befunde beider Methoden korrelieren gut, allerdings bleibt die Detektion von subtilen Veränderungen des Pankreasgangsystems mit der MRCP eine diagnostische Herausforderung (40).

Mit der intravenösen Verabreichung von Sekretin kann das diagnostische Potenzial der MRCP gesteigert werden. Sekretin stimuliert die exokrinen Pankreaszellen zur vermehrten Sekretion von Bikarbonat und Flüssigkeit in das Pankreasgangsystem, wodurch eine verbesserte Darstellung

der Gangstrukturen ermöglicht wird. Im Vergleich zur konventionellen MRCP erlaubt die s-MRCP eine präzisere Identifikation von subtilen Gangstrikturen und pathologischen Dilatationen. Zudem kann die exokrine Pankreasfunktion beurteilt werden, was wiederum mit dem Schweregrad der chronischen Pankreatitis korreliert. Eine weitere Messgröße ist die Durchflussrate des Pankreasgangs, die mit zunehmender Fibrose und Atrophie des Pankreas abnimmt (40, 47).

Hellerhoff et al. untersuchten in einer Studie mit 95 Patienten die diagnostische Wertigkeit der s-MRCP und stellten fest, dass die Gesamtsensitivität für den Nachweis einer chronischen Pankreatitis durch die sekretinstimulierte MR-Pankreatikographie im Vergleich zur konventionellen MRP von 77% auf 89% anstieg (48).

Aufgrund der vergleichsweise hohen Kosten wird die s-MRCP nicht als primäres Verfahren zur Diagnostik der chronischen Pankreatitis eingesetzt. Laut den aktuellen Leitlinien des ACG ist der Einsatz der s-MRCP empfohlen, wenn bei Patienten mit unklaren Befunden in CT, MRT oder Endosonografie weiterhin ein Verdacht auf eine chronische Pankreatitis besteht (35).

### 6.1.5. ERCP

Die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) ist ein invasives und kostenintensives Verfahren, bei dem das Pankreasgangsystem und die Gallenwegedargestellt werden kann. Dabei wird Kontrastmittel in den Ductus pancreaticus injiziert und anschließend mithilfe von Röntgenstrahlung eine radiologische Darstellung des Gangsystems erstellt. Zur standardisierten Beurteilung der ERCP-Befunde wurden die Cambridge-Kriterien entwickelt. Hierbei wird jedoch nur auf Veränderungen im Pankreasgangsystem eingegangen, da das Pankreasparenchym mittels ERCP nicht direkt beurteilbar ist. Die Veränderungen des Pankreasgangsystems werden in verschiedene Schweregrade unterteilt, von normal (Cambridge 0) bis schwere strukturelle Veränderungen (Cambridge 4). Die spezifischen Kriterien für die einzelnen Kategorien sind in Tabelle 6 angeführt. Ein Nachteil der ERCP ist die Untersucherabhängigkeit, wodurch es zu einer interindividuellen Variabilität in der handwerklichen Sondierungsrate und Befundinterpretation kommen kann. Zudem besteht aufgrund der Invasivität des Verfahrens ein erhöhtes Risiko für Komplikationen, darunter Blutungen, Infektionen sowie eine potenzielle post-ERCP-Pankreatitis. Aufgrund der Risiken sollte die ERCP nicht als primäres bildgebendes Verfahren bei der Diagnose der chronischen Pankreatitis eingesetzt werden, sondern ausschließlich bei Ausschöpfung nicht-invasiver bildgebender Verfahren. Der klinische Einsatz der ERCP erfolgt heute vor allem im Rahmen therapeutischer Interventionen (4, 20).

Einteilung	Kriterien ERCP
Cambridge 0	Keine Pathologie bei kompletter Gangdarstellung
Cambridge 1	<3 pathologische Seitenäste, normaler Hauptgang
Cambridge 2	≥3 pathologische Seitenäste, normaler Hauptgang
Cambridge 3	≥3 pathologische Seitenäste + pathologischer Hauptgang
Cambridge 4	Cambridge 3 + Zysten, Gangsteine, Strikturen und oder Einbezug von Nachbarorganen

**Tabelle 6:** Cambridge Klassifikation der chronischen Pankreatitis, modifiziert nach Schreyer et al. 2014

## 6.2. Laboruntersuchungen und Funktionstests

Die morphologischen Veränderungen bedingt durch die chronische Pankreatitis korrelieren nicht zwingend mit der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion. Daher spielen neben klinischen Symptomen und der morphologischen Beurteilung durch bildgebende Verfahren auch Laboruntersuchungen sowie Funktionstests eine wichtige unterstützende Rolle bei der Diagnostik der chronischen Pankreatitis. Die Evaluation der Pankreasfunktion sollte sowohl bei der initialen Diagnosestellung als auch im Krankheitsverlauf zur Überwachung und bei Veränderungen der klinischen Symptomatik eingesetzt werden. Verlaufsuntersuchungen zum Monitoring können bei der Identifikation von Komplikationen helfen, die einen direkten Einfluss auf den klinischen Verlauf der Erkrankung haben (7).

Während die Serumspiegel der Enzyme Amylase und Lipase bei der akuten Pankreatitis und akuten Phasen der chronischen Pankreatitis typischerweise erhöht sind ohne Korrelation zum Schweregrad, können sie bei der chronischen Pankreatitis leicht erhöht, unauffällig oder erniedrigt sein. Besonders in fortgeschrittenen Stadien nehmen die Serumspiegel der beiden Enzyme ab. Die Studie von Kwon et al. zeigte, dass Patienten mit einer nachgewiesenen kalzifizierten chronischen Pankreatitis im Vergleich zu Gesunden signifikant niedrigere Amylase- und Lipase-Serumspiegel aufwiesen. Während die Spezifität beider Tests mit 94,1% (Amylase) und 95,9% (Lipase) relativ hoch ist, sind sie mit 38,7% und 33,3% nur wenig sensitiv für eine chronische Pankreatitis (49).

Da eine langjährige chronische Pankreatitis auch zu einer endokrinen Insuffizienz führen kann, sollten Patienten auf einen Diabetes mellitus Typ 3c (pankreopriver Diabetes mellitus) gescreent werden. Dazu werden die Messungen der Nüchtern glukose und des HbA1c-Werts bei Diagnosestellung und dann in jährlichen Abständen empfohlen. Bei einem erhöhten Wert sollten weitere Evaluationen wie ein oraler Glukosetoleranztest, Insulin- und C-Peptidspiegel durchgeführt werden. Risikofaktoren, die die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 3c begünstigen, sind eine durch Alkohol bedingte chronische Pankreatitis, Kalkablagerungen, exokrine Insuffizienz sowie bereits durchgeführte Pankreasresektionen (25). Die jährliche Verlaufskontrolle sowie die adäquate Blutzuckereinstellung sind entscheidend für die Gesamtprognose der Patienten. Neben dem erhöhten Komorbiditätsrisiko zeigte eine Kohortenstudie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms, wenn die Patienten mit chronischer Pankreatitis Diabetiker waren (7). Zudem ist der HbA1c-Wert auch ein Parameter, der beim COPPS (chronic pancreatitis prognosis score) berücksichtigt wird. Der COPPS ist ein Klassifikationssystem, ähnlich dem Child-Pugh-Score bei Leberzirrhose, das zur Prognoseeinschätzung der chronischen Pankreatitis dient. Neben Schmerzen, gemessen an der NRS (numeric rating scale), und dem BMI werden die drei Laborparameter HbA1c, CRP und Thrombozytenzahl bewertet. Für jede dieser Kategorien werden zwischen einem und drei Punkte vergeben. Die berechnete Gesamtpunktezahl wird je nach Schweregrad in drei Kategorien unterteilt, wobei COPPS A für die wenigsten Krankenhauseinweisungen und die kürzeste Krankenhausaufenthaltsdauer steht, während diese in den Kategorie B und C stetig zunehmen (50). Die einzelnen Grenzwerte des COPPS sind aus der Tabelle 7 zu entnehmen.

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Schmerzen auf der NRS	0-2	3-6	7-10
HbA1c (%)	>6	5,5-6,0	<5,5
CRP (mg/l)	<3,1	3,1-20	>20
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	>25	18-25	<18
Thrombozyten (G/l)	150-400	100-150	<100; >400
<b>COPPS A (5-6 Punkte); COPPS B (7-9 Punkte); COPPS C (10-15 Punkte)</b>			

**Tabelle 7:** COPPS zur Prognoseeinschätzung der chronischen Pankreatitis, modifiziert nach Beyer et al. 2017

Neben der bereits beschriebenen Bestimmung von Amylase und Lipase im Serum gibt es Pankreasfunktionstests, die zur Diagnose der exokrinen Pankreasinsuffizienz herangezogen werden. Dabei werden zwei Kategorien unterschieden: indirekte und direkte Tests. Während der diagnostische Nutzen von Pankreasfunktionstests zur primären Diagnosestellung der chronischen Pankreatitis aufgrund der geringen Sensitivität begrenzt ist, spielen sie eine wichtige Rolle in der Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion. Da eine exokrine Insuffizienz den klinischen Verlauf von Patienten mit chronischer Pankreatitis negativ beeinflusst, wird der Einsatz dieser Tests sowohl als Ergänzung bei initialer Diagnosestellung als auch im Krankheitsverlauf und bei klinischen Symptomen, die auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz hinweisen, empfohlen (7, 35). Die geringe Sensitivität der Pankreasfunktionstests in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis ist unter anderem auf die erhebliche Funktionsreserve des Pankreas zurückzuführen. Erst bei einem Funktionsverlust von etwa 90% treten klinische Symptome wie Steatorrhoe und daraus resultierende Vitaminmangelzustände auf. Die Wahl des geeigneten Pankreasfunktionstests hängt von der Verfügbarkeit in der jeweiligen Klinik, den entstehenden Kosten sowie der individuellen Toleranz des Patienten ab (35). Die folgenden Unterkapitel gehen genauer auf die Unterschiede zwischen indirekten und direkten Pankreasfunktionstests ein.

### 6.2.1. Indirekte Pankreasfunktionstests

Indirekte Pankreasfunktionstests sind im Vergleich zu direkten Pankreasfunktionstests einfach und ambulant durchführbar, kostengünstig und nicht invasiv. Die exokrine Pankreasfunktion wird dabei ohne direkte hormonelle Stimulation des Organs bewertet. Zu den indirekten Pankreasfunktionstests zählen die Bestimmung der fäkale Elastase-1, die Messung des Fettgehalts im 72-Stunden-Sammelstuhl, die Chymotrypsin Konzentration im Stuhl sowie die Bestimmung von Serum-Trypsinogen. Allen diesen Tests ist gemein, dass sie eine Steatorrhoe erst in fortgeschrittenen Stadien der chronischen Pankreatitis nachweisen können. Sie sollten daher bei der Diagnostik einer chronischen Pankreatitis nur als Ergänzung zur Bildgebung gemacht werden. Im Krankheitsverlauf kann insbesondere die quantitative Stuhlfettbestimmung zur Beurteilung des Ansprechens auf eine Pankreasenzym-Substitution herangezogen werden, während die fäkale Elastase hierfür nicht eingesetzt werden kann (47, 51).

#### 6.2.1.1. Fäkale Elastase-1

Die Pankreas-Elastase-1 ist ein Enzym, das vom Pankreas produziert wird und während der Darmpassage nur geringfügig abgebaut wird. Bei einer schweren exokrinen Pankreasinsuffizienz sind die Elastasewerte im Stuhl vermindert, was durch die Messung der fäkalen Elastase nachgewiesen werden kann. Die Bestimmung der fäkalen Elastase benötigt nur eine Stuhlprobe, ist leicht zugänglich und wird daher häufig zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz

verwendet. Die Sensitivität und Spezifität dieses Tests hängen jedoch vom gewählten Cut-off-Wert ab. Grundsätzlich gelten Werte über 200mg/g als normal und Werte unter 100mg/g als Hinweis auf eine schwere Pankreasinsuffizienz. Diese Grenzwerte variieren jedoch zwischen verschiedenen Studien. Wird ein Schwellenwert von 200mg Elastase oder weniger pro Gramm Stuhl verwendet, steigt die Rate der falsch-positiven Ergebnisse. Eine Senkung des Cut-off-Werts auf 100mg/g Stuhl verbessert die Spezifität, geht jedoch mit einer verminderten Sensitivität einher (35, 51).

Zudem ist zu beachten, dass bakterielle Überwucherungen der Stuhlprobe oder ungeformte Stuhlproben aufgrund der Verdünnung zu falsch-positiven Testergebnissen führen können (47).

#### **6.2.1.2. Fettgehalt im 72-h Sammelstuhl**

Die Sammlung des Stuhls über 72 Stunden und die anschließende Fettgehaltmessung gelten als Goldstandard zur Quantifizierung der Steatorrhoe. Dieser Test ist jedoch nicht spezifisch für die chronische Pankreatitis, denn auch bakterielle Überwucherung sowie ein Kurzdarmsyndrom und Erkrankungen wie Zöliakie oder Morbus Crohn können zu einer Steatorrhoe führen. Zudem ist eine kontinuierliche Kühlung des Stuhls über 72 Stunden für die Patienten oft schwer umsetzbar. Auch eine unzureichende Einhaltung der standardisierten Diät mit 100g Fett pro 24 Stunden über einen Zeitraum von sechs Tagen kann das Testergebnis beeinflussen. Bei dieser fettreichen Diät gelten mehr als 7g Fett pro Tag im Stuhl als abnorm. Bei Patienten mit chronischer Pankreatitis liegen die Fettverluste typischerweise noch höher, oftmals über 20g pro Tag. Für klinische Zwecke existieren auch modifizierte Verfahren, bei denen nur der Sammelstuhl einer 24 Stunden-Periode untersucht wird, um das Ansprechen auf eine Enzymtherapie zu überwachen (51).

#### **6.2.1.3. Chymotrypsin im Stuhl**

Bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Pankreatitis gelangt eine geringere Menge der Pankreasprotease Chymotrypsin in den Stuhl. Im Gegensatz zu Trypsin, das bereits im distalen Dünndarm abgebaut wird, bleibt Chymotrypsin im Stuhl stabil und kann auch bei Raumtemperatur mehrere Tage aufbewahrt werden. Ein Chymotrypsinwert von weniger als 3 U/g Stuhl deutet auf eine fortgeschrittene chronische Pankreatitis hin. In frühen Krankheitsstadien hat dieser Test jedoch nur geringe klinische Bedeutung. Der Chymotrypsin-Test eignet sich auch, um die Einnahme von exogen zugeführter Pankreasenzyme zu überprüfen. Wie bei der fäkalen Elastase können jedoch Faktoren wie beispielsweise wässrige Durchfälle zu falsch-positiven Ergebnissen führen (51).

Die Bestimmung des Chymotrypsin im Stuhl wurde in der klinischen Routine weitgehend durch die Messung der fäkalen Elastase ersetzt.

#### **6.2.1.4. Serum-Trypsinogen**

Der Serum-Trypsinogen-Test, ist ein Bluttest zur indirekten Bestimmung der exokrinen Pankreasfunktion. Ein niedriger Serum-Trypsinspiegel von weniger als 20ng/ml weist auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit Steatorrhoe hin, während erhöhte Werte über 150ng/ml hingegen auf eine aktive Entzündung des Pankreas hindeuten können (47). Die Vorteile dieses Tests liegen in der einfachen Durchführbarkeit mittels einer einzelnen Blutprobe sowie den vergleichsweise geringen Kosten (51). Zu den Nachteilen zählt, dass der Serum-Trypsinspiegel auch durch nicht pankreatische Erkrankungen wie eine akute alkoholische Hepatitis, eine chronische Niereninsuffizienz oder ein perforiertes Magengeschwür beeinflusst werden kann (4).

Darüber hinaus kann die Interpretation der Serum-Trypsinogen-Konzentration durch genetisch oder erworben bedingte Veränderungen von Proteaseinhibitoren, insbesondere des  $\alpha$ 1-

Antitrypsins, limitiert sein. Das  $\alpha$ 1-Antitrypsin wirkt als zentraler Inhibitor proteolytischer Enzyme, darunter Trypsin, und ist somit wesentlich an der Inaktivierung zirkulierender pankreatischer Proteasen beteiligt. Pathophysiologisch wird angenommen, dass eine reduzierte Inaktivierung von Trypsinogen bzw. aktivem Trypsin autodigestive Prozesse begünstigt und dadurch die pankreatisch Schädigung verstärkt. In diesem Kontext ist der Serum-Trypsinogen-Test zudem nur in fortgeschrittenen Stadien der chronischen Pankreatitis ausreichend sensitiv (4, 52).

#### **6.2.1.5. $^{13}\text{C}$ -Mixed-Triglycerid Atemtest**

Ein weiterer indirekter Pankreasfunktionstest ist der  $^{13}\text{C}$ -Mixed-Triglycerid Atemtest (MTG-BT). Dabei verzehren die Patienten eine standardisierte Menge  $^{13}\text{C}$ -markierter Triglyceride, die im Dünndarm durch pankreatische Lipase gespalten werden. Das freigesetzte  $^{13}\text{C}$ -markierte  $\text{CO}_2$  wird über die Lunge abgeatmet. Anschließend wird der  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  Quotient aus den Atemproben, die in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden, mittels Massenspektrometrie festgestellt. Der Test dient sowohl der Diagnose einer exokrinen Pankreasinsuffizienz als auch der Überprüfung der Wirksamkeit einer Pankreasenzym-Ersatztherapie. Durch Modifikationen kann der Test auch zur Detektion leichter bis mittelschwerer exokriner Pankreasfunktionseinschränkungen eingesetzt werden. Obwohl der  $^{13}\text{C}$ -Mixed-Triglycerid Atemtest eine nicht-invasive, gut tolerierte Methode zur Beurteilung der Pankreasfunktion darstellt, weist er jedoch Einschränkungen hinsichtlich der Spezifität auf. Zudem ist er sehr zeitaufwendig, noch nicht flächendeckend verfügbar und wird nur in manchen europäischen Ländern eingeschränkt angewendet (40, 53).

Am Ordensklinikum Linz wird der  $^{13}\text{C}$ -Mixed-Triglycerid Atemtest als Second-Line-Diagnostikum eingesetzt. Er dient insbesondere als Bestätigungstest bei unplausiblen oder grenzwertigen Ergebnissen der fäkalen Pankreaselastase.

#### **6.2.2. Direkte Pankreasfunktionstests**

Direkte Pankreasfunktionstests sind invasive Verfahren, bei denen das Pankreas durch hormonelle Stimulation zur Sekretproduktion angeregt wird, um anschließend die exokrine Funktion anhand der ausgeschiedenen Sekrete zu quantifizieren. Diese Tests ermöglichen die Beurteilung sowohl der azinären als auch der dukталen Pankreaszellen. In bestimmten Fällen können exokrine Funktionsstörungen, die auf eine chronische Pankreatitis hindeuten, bereits erkannt werden, bevor morphologische Veränderungen in der konventionellen Bildgebung nachweisbar sind (4, 47). Die direkten Funktionstests gelten als Referenz = Standard zur Beurteilung der Pankreasenzymsekretion. Im Vergleich zu indirekten Funktionstests sind sie jedoch aufwendiger, kostenintensiver und unangenehmer für die Patienten, weshalb sie hauptsächlich in spezialisierten Zentren durchgeführt werden (7, 20). Die beiden bedeutendsten hormonellen Stimuli, die bei direkten Pankreasfunktionstests zur Quantifizierung der exokrinen Sekretion verwendet werden, sind Sekretin und Cholecystokinin (CCK). Zur Gewinnung des Pankreassekrets wurde neben der konventionellen Duodenalsondierung auch eine endoskopische Methode entwickelt, die zunehmend Anwendung findet (40).

##### **6.2.2.1. Sekretin und/oder Cholecystokinin-Stimulationstest**

Beim Sekretin Stimulationstest wird Sekretin intravenös verabreicht, wodurch die dukталen Zellen des Pankreas zur Bikarbonatsekretion angeregt werden. Die Bikarbonatkonzentration kann anschließend aus dem über eine Duodenalsonde gewonnenen Duodenalsaft bestimmt werden. Der Cholecystokinin-Stimulationstest dient der Stimulation der Azinuszellen, wobei die Konzentration von Trypsin und/oder Lipase im Duodenalsaft gemessen wird (4).

In einer retrospektiven Analyse von Ketwaroo et al. wurden Patienten mit Symptomen einer möglichen chronischen Pankreatitis über mehrere Jahre untersucht. Der Sekretin-Stimulationstest zeigte dabei eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 86% für die Diagnose einer chronischen Pankreatitis. Aufgrund seines hohen negativen prädiktiven Wertes von 97% eignet sich dieser Test insbesondere zum Ausschluss einer chronischen Pankreatitis bei unauffälliger Bildgebung (54).

Beim Sekretin-Pankreozymin-Test erfolgt die kombinierte Verabreichung von Sekretin und Cholecystokinin in mehreren Schritten. Dies erlaubt sowohl die Bestimmung der Bikarbonatkonzentration als auch die Quantifizierung der Pankreasenzymsekretion (51).

#### **6.2.2.2. Endoskopischer Pankreasfunktionstest**

Neben der klassischen Duodenalsondierung hat sich in den letzten Jahren die endoskopische Gewinnung von Pankreassekret als alternative Methode etabliert. Während die hormonellen Stimuli beim endoskopischen Pankreasfunktionstest (ePFT) ebenfalls Sekretin und/oder Cholezystokinin sind, wird das Pankreassekret hierbei über den Saugkanal des Endoskops aspiriert. Die vereinfachte Durchführbarkeit sowie der Verzicht auf eine Fluoroskopie haben dazu geführt, dass diese Methode zunehmend in spezialisierten Zentren Anwendung findet. Obwohl direkte Pankreasfunktionstests eine hohe Empfindlichkeit für die Diagnose einer frühen chronischen Pankreatitis aufweisen, eignen sie sich nicht als alleinige Methode zur Diagnosestellung (55).

#### **6.2.3. Historische Pankreasfunktionstests**

Die Diagnostik der exokrinen Pankreasfunktion hat sich im Laufe der Zeit von invasiven direkten Tests hin zu einfacheren, indirekten und nicht-invasiven Verfahren entwickelt. Zwei bedeutende nicht-invasive, historische Pankreasfunktionstests sind der NBT-PABA-Test und der Pankreolauryltest. Der NBT-PABA-Test (N-Benzoyl-L-tyrosyl-p-Aminobenzoessäure-Test, auch Bentiromid-Test) ist ein indirekter Funktionstest zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion. Nach oraler Gabe eines synthetischen Peptids wird dieses im Duodenum durch pankreatisches Chymotrypsin gespalten. Das dabei freigesetzte p-Aminobenzoessäure-Derivat (PABA) wird intestinal resorbiert und überwiegend renal ausgeschieden. Die im Sammelurin gemessene PABA-Ausscheidung dient als indirekter Parameter der exokrinen Pankreasfunktion (56, 57).

Der Pankreolauryltest (Fluoresceindilaurat-Test) stellt ebenfalls einen indirekten, nicht-invasiven Test zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion dar. Nach oraler Applikation von Fluoresceindilaurat erfolgt im Darmlumen eine Spaltung des Substrats durch pankreatische Esterasen unter Freisetzung von Florescein. Dieses wird resorbiert und anschließend im Urin quantifiziert. Der Pankreolauryltest weist im Vergleich zum NBT-PABA-Test eine höhere diagnostische Sensitivität und Spezifität auf und war insbesondere in den 1980er- und 1990er-Jahren klinisch etabliert. Beide Verfahren stellten wichtige Zwischenschritte in der Entwicklung der Pankreasfunktionsdiagnostik dar, da sie eine funktionelle Beurteilung der exokrinen Pankreasleistung ohne invasive Sondentechnik ermöglichten. Aufgrund ihrer begrenzten diagnostischen Genauigkeit sowie der Verfügbarkeit modernerer Verfahren, wie der Bestimmung der fäkalen Pankreaselastase, wurden sie weitgehend aus der klinischen Routine verdrängt (56, 58).

### 6.3. Histologie

Die histologische Untersuchung besitzt eine zentrale Bedeutung in der Differenzialdiagnostik pankreatischer Erkrankungen, insbesondere zur Abgrenzung maligner Ursachen wie des Pankreaskarzinoms, neuroendokriner Neoplasien, pankreatischer Metastasen oder Lymphome. Darüber hinaus kommt ihr heute eine wesentliche Rolle in der Diagnostik der Autoimmunpankreatitis zu, bei der der Nachweis von IgG4 positiven-Plasmazellen als pathognomonisch gilt (14, 59).

Bei der chronischen Pankreatitis gilt die histologische Untersuchung als Goldstandard zur Diagnosestellung bei Hochrisikopatienten mit suggestiver klinischer Symptomatik, jedoch fehlenden oder nicht eindeutigen bildgebenden Befunden. Aufgrund möglicher Komplikationen wird die histologische Untersuchung jedoch nicht routinemäßig durchgeführt. Die Einführung der endosonografisch geführten Feinnadelbiopsie (EUS-FNB) hat die Entnahme von Pankreasgewebe zur histologischen Analyse sensitiver und sicherer gemacht, wodurch sich ihr Stellenwert insbesondere im nicht kurativen Setting erhöht hat. Im potenziell kurativen Stadium eines Pankreaskarzinoms ist eine perkutane Punktion aufgrund des Risikos der Tumorzellverschleppung obsolet und die EUS-FNB stellt den Standard dar (59, 60).

Dennoch ist die histologische Diagnostik weiterhin mit Limitationen verbunden. Diese ergeben sich aus möglichen Komplikationen bei der Probengewinnung, der diskontinuierliche Verteilung der entzündlichen Veränderungen der chronischen Pankreatitis sowie aus einer gewissen Subjektivität in der histopathologischen Beurteilung. Zu den drei histologischen Hauptmerkmalen der chronischen Pankreatitis zählen chronische Entzündung, Fibrose und Atrophie. Allerdings zeigen Autopsiestudien, dass eine Fibrose und Atrophie auch bei älteren asymptomatischen Personen ohne vorbekannte Pankreaserkrankungen nachweisbar sein können. Aus diesen Gründen wird die histologische Untersuchung nicht als Standardverfahren in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis empfohlen, sondern kommt selektiv bei Hochrisikopatienten sowie zur differenzialdiagnostischen Abklärung und zum Ausschluss maligner Erkrankungen zum Einsatz. Darüber hinaus gewinnt die histologische Gewebegewinnung zunehmend an Bedeutung für translational-wissenschaftliche Ansätze, etwa zur Etablierung von Pankreaskarzinom-Gewebskulturen und patientenspezifischen Maus-Avataren, wodurch eine Therapieentscheidung ohne vorherige histologische Sicherung zunehmend undenkbar wird (35, 43, 61).

## 7. Therapie

Die chronische Pankreatitis ist eine progressive und in der Regel irreversible Erkrankung. Eine kausale Therapie, die das Fortschreiten der Erkrankung zuverlässig stoppen oder rückgängig machen kann, steht nicht bzw. in nur wenigen bestimmten Fällen zur Verfügung. Eine frühzeitige Diagnose ist daher essenziell, um sowohl allgemeine therapeutische Maßnahmen als auch ätiologiespezifische Therapieoptionen rechtzeitig einzuleiten und Symptome sowie potenzielle Komplikationen adäquat zu behandeln (5).

Zentrale therapeutische Maßnahmen bestehen in der konsequenten Eliminierung potenziell schädigender Noxen, insbesondere dem vollständigen Rauch- und Alkoholverzicht, da beide Faktoren nachweislich mit einer Progression der Erkrankung sowie einer Verschlechterung der Prognose assoziiert sind. Abhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie können auch spezifische krankheitsmodifizierende Therapieansätze zum Einsatz kommen. So stellt bei der Autoimmunpankreatitis die immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden eine effektive kausale Behandlungsoption dar, die zu einer raschen Besserung führen kann. Bei Patienten mit

Mukoviszidose-assoziiertes chronisches Pankreatitis eröffnen CFTR-Modulatoren neue therapeutische Perspektiven, da sie direkt an der molekularen Pathophysiologie ansetzen (10, 14, 62).

Starke Oberbauchschmerzen treten bei etwa 80% der Patienten mit chronischer Pankreatitis auf und stellen das Hauptsymptom dar, das zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität führt. Das primäre Ziel der Therapie ist daher die effektive Schmerzkontrolle. Neben konservativen Maßnahmen wie Lebensstilmodifikationen bei bestehenden Risikofaktoren, kommen Analgetika, darunter auch Opioide, zum Einsatz. Können die Schmerzen medikamentös nicht ausreichend therapiert werden, so werden endoskopische und/oder chirurgische Verfahren angewandt. In der klinischen Praxis werden nach Ausschöpfung konservativer Behandlungsstrategien meist zunächst endoskopische Interventionen durchgeführt und erst nach ausbleibendem Therapieerfolg auf chirurgische Vorgehen gewechselt, entsprechend dem sogenannten Step-up Approach (36, 63).

Neben der suffizienten Schmerztherapie ist auch das Management der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktionsstörung ein essenzieller Bestandteil der Therapie bei chronischer Pankreatitis. Die Behandlung richtet sich dabei nach dem klinischen Erscheinungsbild, dem Vorliegen spezifischer Komplikationen sowie morphologischen Veränderungen des Pankreas. Zudem spielen Präferenzen der Patienten und die Erfahrung der behandelnden Ärzte eine Rolle (36, 63). Die nachfolgenden Kapitel geben einen Überblick über die bestehenden Therapiemöglichkeiten.

## **7.1. Konservative Therapie**

### **7.1.1. Allgemeine Maßnahmen**

Zu den allgemeinen Maßnahmen der konservativen Therapie der chronischen Pankreatitis gehört ein Verzicht auf Alkohol und Nikotin. Beide Substanzen gelten als wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung und Progression der chronischen Pankreatitis. Rauchen fördert nicht nur die Pankreaskalzifizierung, sondern trägt auch zur Entwicklung einer exokrinen und endokrinen Dysfunktion bei. Meta-Analysen, die Beobachtungsstudien verglichen, zeigten, dass eine Raucherentwöhnung sowohl das Risiko für die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis als auch das Risiko für Kalzifikationen des Pankreas verglichen mit Patienten, die weiterhin rauchen, signifikant reduziert. Während Alkoholkonsum die Progression einer akuten alkoholinduzierten Pankreatitis zu einer chronischen Pankreatitis begünstigt, kann eine Abstinenz diesem Prozess entgegenwirken (62). Eine prospektive japanische Längsschnittstudie, die die Prognose der akuten alkoholischen Pankreatitis untersuchte, ergab, dass Patienten, die den Alkoholkonsum fortsetzten, ein deutlich höheres Risiko hatten eine chronische Pankreatitis zu entwickeln, verglichen mit abstinenten Patienten (40,9% vs. 13,6%) (64).

Eine ausgewogene, isokalorische Ernährung, die eine ausreichende Versorgung mit essenziellen Nährstoffen, Vitaminen und Spurenelementen gewährleistet wird empfohlen. Insbesondere bei schwerer Mangelernährung kann eine individualisierte Ernährungsberatung zur Verbesserung des Ernährungszustands beitragen. Bei Vorliegen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz ist eine adäquate Substitution mit Pankreasenzymen indiziert. Im Falle einer klinisch relevanten Fettmalabsorption trotz Enzymersatztherapie kann die orale Fettzufuhr reduziert werden; von einer fettarmen Ernährung ist jedoch generell abzuraten, da sie den Gewichtsverlust verstärken würde. Besteht ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen oder Spurenelemente, so sollten diese gezielt substituiert werden (7).

### 7.1.2. Medikamentöse Schmerztherapie

Die medikamentösen Schmerztherapie der chronischen Pankreatitis erfolgt nach dem von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickelten Stufenschema zur Schmerzbehandlung, das ursprünglich für Tumorschmerzen konzipiert wurde. Dieses Schema besteht aus drei Stufen mit Medikamenten zunehmender analgetischer Potenz. Die Behandlung beginnt mit Analgetika der ersten Stufe, wobei bei unzureichender Schmerzlinderung eine Eskalation auf stärkere Medikamente erfolgt bzw. so lange hoch titriert wird, bis eine adäquate Analgesie erreicht wird. Zur ersten Stufe gehören nicht-opioide Analgetika, insbesondere Paracetamol und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). Paracetamol gilt aufgrund seiner guten Verträglichkeit als Mittel der Wahl, während NSAR wegen ihrer gastrointestinalen Nebenwirkungen zurückhaltend eingesetzt werden sollten. Bei einer Verordnung von NSAR kann eine Kombination mit Protonenpumpeninhibitoren zum Schutz der Magenschleimhaut erwogen werden. Die zweite Stufe umfasst niederpotente Opioide, wie beispielsweise Tramadol, während in der dritten Stufe starke Opioide wie Morphin eingesetzt werden. Opioide sind jedoch mit einem erhöhten Abhängigkeitspotenzial assoziiert und können Nebenwirkungen wie Obstipation, Übelkeit und Sedierung verursachen. Daher sollte die niedrigstmögliche effektive Dosis verabreicht werden, um das Risiko einer Abhängigkeit zu minimieren. Besonders bei Patienten mit alkoholassoziierter chronischer Pankreatitis ist Vorsicht geboten, da diese eine erhöhte Tendenz zur Abhängigkeit aufweisen können (2, 40).

Wilder-Smith et al. untersuchten in einer prospektiven, randomisierten kontrollierten Studie die analgetische Wirkung von Tramadol und Morphin bei chronischer Pankreatitis. Tramadol erwies sich dabei als gleichwertig wirksam wie Morphin, zeigte jedoch weniger gastrointestinale Nebenwirkungen und ein geringeres Abhängigkeitspotenzial (65).

Die bevorzugte Applikationsform von Opioiden ist die orale Gabe. Die Verabreichung von Fentanyl über transdermale therapeutische Systeme ist zwar eine mögliche Option, sollte jedoch nicht als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Eine Studie von Niemann et al. zeigte, dass für eine angemessene transdermale Analgesie häufig eine höhere als die vom Hersteller empfohlene Dosierung erforderlich ist, was das Risiko für vermehrte Nebenwirkungen erhöht (66).

Ein weiteres Problem der langfristigen Opioidtherapie ist das narkotische Darmsyndrom, das bis zu 5% der Patienten entwickeln. Dabei führt eine Erhöhung der Opioiddosis paradoxerweise zu einer Zunahme der Schmerzen. Dieses Phänomen wird auch als opioidinduzierte Hyperalgesie bezeichnet (40). Die klinischen Leitlinien des American College of Gastroenterology raten aufgrund dieser Risiken dazu, Opioide möglichst zu vermeiden. Deren Anwendung ist demnach nur gerechtfertigt wenn alternative Therapieoptionen ausgeschöpft sind und die Schmerzen trotz multimodaler Maßnahmen refraktär bleiben (35).

Darüber hinaus ist die langfristige Opioidtherapie mit relevanten Einschränkungen der Verkehrstauglichkeit assoziiert, da Opioidie insbesondere in der Einstellungsphase sowie bei Dosisanpassungen zu Sedierung, verlangsamter Reaktionsfähigkeit und kognitiven Beeinträchtigungen führen können. Bei Patienten mit eingeschränkter Therapieadhärenz, insbesondere bei fortgesetztem Alkoholkonsum, potenziert sich das Risiko zentralnervöser Nebenwirkungen und schwerwiegender Komplikationen, was die Indikation zur Opioidtherapie zusätzlich kritisch erscheinen lässt (22, 67).

Noch vor dem Einsatz von Opioiden oder ergänzend, können Koanalgetika erwogen werden. Dabei handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Substanzen, die ursprünglich für andere Indikationen entwickelt wurden. Hierzu zählen Antidepressiva, Anxiolytika und Antikonvulsiva wie beispielsweise Gabapentin und Pregabalin. Diese Medikamente haben sich insbesondere bei der Behandlung von viszeralen und neuropathischen Schmerzen der chronischen Pankreatitis als wirksam erwiesen und können so den Gebrauch von Opioiden reduzieren (2, 40).

Eine interdisziplinäre Betreuung der Patienten ist essenziell für die Behandlung von refraktären Schmerzen. Neben der medikamentösen Therapie sollten auch psychologische Therapieangeboten, wie kognitive Verhaltenstherapie, sowie eine Neuromodulation in Betracht gezogen werden (2).

Der Einsatz von Antioxidantien und Pankreasenzympräparaten zur Schmerztherapie wird kontrovers diskutiert. Ein Cochrane-Review kam zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von Antioxidantien eine geringe Schmerzlinderung bewirken, deren klinische Relevanz jedoch unklar bleibt (68). Eine weitere Cochrane-Metaanalyse, die die Wirkung des Einsatzes von Pankreasenzymen untersuchte, konnte keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Schmerzlinderung zeigen (69). Entsprechend wird in den S3-Leitlinien von einer routinemäßigen Anwendung von Pankreasenzymen zur Schmerztherapie abgeraten und auch keine Empfehlung für den Einsatz von Antioxidantien ausgesprochen (7).

Die Komplexität der Schmerztherapie bei chronischer Pankreatitis verdeutlicht eine Studie von Shalimar et al. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (52,1%) erreichte nach einem Jahr, allein durch Lebensstilmodifikation und medikamentöse Schmerztherapie eine deutliche Schmerzlinderung. Jedoch war bei den verbleibenden Patienten eine suffiziente Schmerzreduktion allein durch diese Maßnahmen nicht möglich, sodass eine interventionelle Therapie und/oder eine chirurgische Versorgung erforderlich wurden (70).

### 7.1.3. Enzyersatztherapie

Patienten mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (EPI), die klinisch symptomatisch ist, sollten eine Pankreasenzymersatztherapie (PERT) erhalten. Im dekompensierten Stadium der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist auf eine ausgewogene Ernährung ohne Fettrestriktion zu achten, um einer Mangelernährung vorzubeugen. Die Grundlage hierfür bildet eine adäquate Zufuhr von Pankreasenzymen, da eine unzureichende Substitution zu einer gestörten Fettverdauung und Malabsorption führt (62). Eine PERT ist insbesondere bei Symptomen wie Steatorrhoe, Zeichen einer Malabsorption oder Mangelernährung, Gewichtsverlust, Durchfall, Meteorismus, Blähungen, abdominale Schmerzen, Dyspepsie sowie pathologischen Ergebnissen bei Pankreasfunktionstests indiziert. Die Dosierung der Pankreasenzyme erfolgt anhand der Lipaseaktivität der Präparate. Für Hauptmahlzeiten liegt die Mindestlipase-Dosis bei 40.000-50.000 Ph.Eur.-Einheiten, bei kleineren Zwischenmahlzeiten beträgt die Dosierung in etwa die Hälfte dieser Menge. Die Wirksamkeit der Pankreasenzympräparate hängt dabei von mehreren Faktoren ab. Wichtig ist die Einnahme der Präparate mit der Mahlzeit, um eine adäquate Durchmischung mit dem Speisebrei zu gewährleisten. Auch die pH-Sensitivität der Präparate hat einen Einfluss auf die Wirksamkeit. Magensaftresistent beschichtete Enzympräparate schützen die Enzyme während der Magenpassage und ermöglichen eine kontrollierte Freisetzung im Duodenum (40). Neben dem aus Schweinepankreas gewonnenen Enzympräparat Pankreatin (z.B. Kreon) stehen auch nichttierische Alternativen zur Verfügung, die insbesondere für Patienten von Bedeutung sind, die tierische Produkte ablehnen. Diese veganen Enzympräparate bestehen aus sogenannten Rizoenzymen, die aus Kulturen des Reispilzes *Aspergillus oryzae* gewonnen werden. Im Gegensatz zu pankreatischen Enzymen tierischen Ursprungs, deren Aktivierung überwiegend im Duodenum erfolgt, zeichnen sich Rizoenzyme durch eine hohe Säurestabilität aus und entfalten ihre enzymatische Aktivität bereits im sauren Milieu des Magens (71).

Die Einnahme von Pankreasenzymen trägt zur Verbesserung der Mangelernährung bei, indem sie die Fettabsorption steigert und eine Gewichtszunahme fördert. Dies führt insgesamt zu einer Erhöhung der Lebensqualität und kann auch die Mortalität bei betroffenen Patienten senken (35).

Bestehen trotz Enzyersatztherapie weiterhin Symptome, so kann die Enzymdosierung erhöht werden und eine zusätzliche Gabe von Protonenpumpeninhibitoren in Betracht gezogen werden. Außerdem können auch andere Ursache wie beispielsweise bakterielle Überwucherungen für die Symptome ursächlich sein (5).

#### 7.1.4. Diabetesmanagement

Bei der chronischen Pankreatitis kann es neben einem Verlust der  $\beta$ -Zellen und einer damit einhergehenden verminderten Insulinsekretion auch zu einem Verlust der Langerhans-Inseln vom Typ  $\alpha$  kommen. Die dadurch verminderte Glukagonsekretion beeinträchtigt die Gegenregulation bei Hypoglykämie, wodurch das Risiko schwerer Unterzuckerungen steigt. Hinzu kommt, dass die endokrine Insuffizienz bei vielen Patienten mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz einhergeht. Der Mangel an Pankreasenzymen verschlechtert die Nährstoffaufnahme und kann zu verändertem Essverhalten und schweren Mangelernährungen führen. Der progressive Charakter der chronischen Pankreatitis sowie die komplexe Stoffwechsellage und das erhöhte Risiko für Hypoglykämie-Episoden können zu extremen Schwankungen des Blutzuckerspiegels führen und machen die Therapie des pankreopriven Diabetes mellitus (Typ-3c-Diabetes) besonders herausfordernd (23).

Alle großen klinischen Diabetesstudien schließen Patienten mit pankreopriven Diabetes ausdrücklich aus, sodass es keine evidenzbasierten Studien zur Behandlung gibt. Die Grundlagen der Behandlung des Typ-3c-Diabetes folgen daher den allgemeinen Empfehlungen für Diabetiker. Neben einem gesunden Lebensstil mit regelmäßiger Bewegung und ausgewogener Ernährung werden auch eine Alkoholabstinenz sowie eine Raucherentwöhnung empfohlen. Da eine Mangelernährung zu zusätzlichen Schwankungen des Glukosespiegels führen kann, ist eine angemessene Pankreasenzymersatztherapie eine wichtige Grundlage für die metabolische Stabilität und die Blutglukoseregulation (40).

Da der bedeutendste endokrine Defekt beim Typ-3c-Diabetes der Insulinmangel ist, gilt die Insulintherapie (ggf. mit Insulinpumpe) als die bevorzugte Behandlung. Insbesondere bei fortgeschrittenem pankreoprivem Diabetes gilt die Insulinersatztherapie als die einzige wirksame Therapie und bietet zudem als sekundären Vorteil eine anabole Wirkung. Unter gewissen Bedingungen kann jedoch auch der Einsatz oraler Antidiabetika in Betracht gezogen werden. Bei leichter Hyperglykämie, Verdacht auf eine Insulinresistenz und Fehlen von Kontraindikationen kann beispielsweise Metformin als Therapie der Wahl eingesetzt werden. Allerdings zeigt Metformin bei vielen Patienten eine unzureichende blutzuckersenkende Wirkung. Zudem vertragen viele Patienten mit chronischer Pankreatitis dieses Medikament nicht, da zu den Hauptnebenwirkungen Übelkeit, abdominelle Beschwerden, Durchfall und Gewichtsverlust zählen (25, 40).

Von den anderen oralen Antidiabetika sind Sulfonylharnstoffe aufgrund eines erhöhten Risikos für eine langanhaltende und schwere Hypoglykämie kontraindiziert. Auch Glinide sind mit einem erhöhten Hypoglykämie Risiko verbunden, können jedoch in niedriger Dosierung in Betracht gezogen werden. Thiazolidindione sowie alpha-Glukosidasehemmer sollten aufgrund ihrer Nebenwirkungen vermieden werden (40).

Das Therapieziel besteht in einer stabilen Blutzuckerkontrolle unter besonderer Berücksichtigung des erhöhten Hypoglykämie-Risikos beim pankreopriven Diabetes. Wie bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes besteht auch bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen, einschließlich Retinopathie, Neuropathie und Nephropathie. Eine regelmäßige HbA1c-Kontrolle sowie eine kontinuierliche Anpassung der Behandlung sind daher wichtig (25).

## 7.2. Interventionelle Therapieansätze

Leiden Patienten mit chronischer Pankreatitis unter wiederkehrenden Schmerzattacken, die medikamentös nicht ausreichend kontrollierbar sind, sollten interventionelle oder chirurgische Therapieansätze in Betracht gezogen werden. Die langfristige Schmerzlinderung und die damit verbundene Verbesserung der Lebensqualität stellen jedoch eine Herausforderung dar. Die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen kann durch ein interdisziplinäres Behandlungsteam bestehend aus Radiologen, Schmerzmedizinern, Gastroenterologen und Chirurgen evaluiert werden (72).

Ein zentrales Problem bei der Therapie der Schmerzen ist die komplexe Pathophysiologie des Schmerzsyndroms, die bislang nicht gänzlich verstanden ist. Es wird angenommen, dass die Schmerzen primär durch lokale Veränderungen im Pankreas ausgelöst werden, die eine viszerale Nozizeption initiieren. Chronisch anhaltende Reize können eine zentrale Sensibilisierung begünstigen und zu Phänomenen wie Allodynie und Hyperalgesie führen. Bei vielen Patienten mit chronischer Pankreatitis lassen sich morphologische Veränderungen des Pankreasganges und des Parenchyms nachweisen, die zu einem erhöhten intraduktalen Druck führen und somit die Schmerzentstehung verstärken. Werden solche Veränderungen bei bildgebenden Verfahren, detektiert, können sowohl chirurgische als auch endoskopische Verfahren zur Dekompression mit dem Ziel der Schmerzreduktion eingesetzt werden (27, 73).

In den vergangenen Jahrzehnten haben technische Fortschritte im Bereich der Endoskopie neue Ansätze in der Behandlung eröffnet, wodurch die Endoskopie als eine zentrale Säule in der Behandlung der chronischen Pankreatitis etabliert wurde. Im Vergleich zur Chirurgie ist die Endotherapie weniger invasiv und stellt daher eine praktikable Therapiealternative dar (74, 75). Eine multizentrische Studie von Rösch et al. untersuchte prospektiv 1018 Patienten mit Strikturen im Pankreasgang und/oder Pankreassteinen, die einer endoskopischen Intervention unterzogen wurden. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 4,9 Jahre. Alle Patienten berichteten initial über Schmerzen. Während bei 24% der Patienten ein Wechsel von der initialen endoskopischen Therapie zur chirurgischen Behandlung erforderlich war, erreichten 69% der Patienten die ausschließlich endoskopisch behandelt wurden im Langzeit-Follow-up eine signifikante Schmerzreduktion (73).

Die randomisierte Studie von Dite et al. untersuchte die Effektivität endoskopischer im Vergleich zu chirurgischen Therapiestrategien bei 72 Patienten mit schmerzhafter chronischer Pankreatitis. Nach fünf Jahren Nachbeobachtung erreichten in der endoskopisch behandelten Gruppe 15% eine vollständige und 46% eine partielle Schmerzfreiheit. Eine ESWL wurde hier im Rahmen der endoskopischen Therapie nicht eingesetzt (76).

Cahen et al. verglichen ebenfalls endoskopische und operative Verfahren in einer randomisierten Studie mit 39 Patienten. Nach zwei Jahren zeigte sich eine Schmerzlinderung bei 32% der endoskopisch behandelten Patienten. In der Langzeitnachbeobachtung nach über sechs Jahren berichteten 38% der endoskopisch behandelten Patienten über eine Schmerzlinderung, wobei nahezu die Hälfte sekundär operiert werden musste. Von diesen erreichten nur 22% eine vollständige Schmerzfreiheit (77, 78).

Endoskopische Verfahren ermöglichen die Dilatation obstruierte Gänge und eine Verbesserung des Abflusses der Pankreassäfte in das Duodenum. Zur duktalem Dekompression wird die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) eingesetzt. Im Rahmen dieser Intervention können eine Papillotomie des Pankreassphinkters, ggf. auch des Choledochussphinkters und der Minorpapille durchgeführt, Strikturen dilatiert, Stents platziert und

Steine entfernt werden (79). Bei Bedarf können größere Steine auch mittels intraduktaler oder extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie (ESWL) fragmentiert werden (5). Darüber hinaus lassen sich endoskopisch auch lokale symptomatische Komplikationen der chronischen Pankreatitis, wie Pankreaspseudozysten, benigne Gallengangstrikturen und Duodenalstenosen, behandeln (80). Obwohl die Schmerzintensität nicht immer mit dem Ausmaß der morphologischen Veränderungen korreliert, profitieren die meisten Patienten von einer Schmerzreduktion durch diese Intervention (81). In ausgewählten Fällen kann eine endosonographisch (EUS) gesteuerte Blockade des Plexus-coeliacus zur Schmerzlinderung eingesetzt werden. Aufgrund der häufig nur begrenzten Wirksamkeit wird diese Methode jedoch nicht routinemäßig eingesetzt (40).

In der klinischen Praxis werden initial meist endoskopische Interventionen durchgeführt und erst nach ausbleibendem Therapieerfolg auf chirurgische Eingriffe gewechselt entsprechend dem sogenannten Step-up Approach (82). Jedoch ist die optimale Behandlungsstrategie sowie der Zeitpunkt des Einsatzes chirurgischer und endoskopischer Verfahren bei persistierenden Schmerzen aufgrund der chronischen Pankreatitis Gegenstand kontroverser Diskussionen. Diese Inkonsistenz spiegelt sich auch in den aktuellen Leitlinien wider, die unterschiedliche Therapieansätze empfehlen (81)

Als aktuelle randomisierte Studie zu dieser Fragestellung ist der ESCAPE-Trial hervorzuheben. Die Studie von Issa et al. Vergleich bei 88 Patienten mit schmerzhafter chronischer Pankreatitis und dilatiertem Pankreasgang eine frühe primär chirurgische Therapie mit einer Endoskopie-first-Strategie. In der Kurzzeitbeobachtung nach 18 Monaten zeigte sich eine signifikant bessere Schmerzreduktion in der chirurgischen Gruppe mit niedrigeren Izbick-Schmerzskalenwerten und höheren Raten an vollständiger oder partieller Schmerzlinderung (58%) im Vergleich zur primär endoskopisch behandelten (39%) Gruppe (82).

Das im Jahr 2025 publizierte Langzeit-Follow-up der ESCAPE-Studie bestätigte diese Ergebnisse mit einer anhaltenden Überlegenheit der primären chirurgischen Strategie hinsichtlich der Schmerzreduktion (45% vs 20%) nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 98 Monaten. Zudem zeigte sich, dass 51% der Patienten nach initial endoskopischer Therapie sekundär operiert werden mussten und dabei schlechtere Schmerz-Outcomes erzielten als primär operierte Patienten. 55% der primär operierten Patienten erreichten eine vollständige Schmerzlinderung, während es bei den primär endoskopisch behandelten und sekundär operierten Patienten nur 12% waren. Darüber hinaus zeigte sich, dass ein früher endoskopischer morphologischer Erfolg, definiert als Ductus-Clearance oder suffiziente Drainage, keinen Einfluss auf die langfristigen Schmerz-Outcomes hat. Dies stellt die Annahme infrage, dass eine erreichbare Ductus-Clearance eine endoskopische Therapie langfristig rechtfertigt, da die Erkrankung progredient verläuft und neue Obstruktionen entstehen. Zur definitiven Klärung wäre eine randomisierte Studie bei Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit einer vollständigen endoskopischen Ductus-Clearance erforderlich (83).

### **7.2.1. Endoskopische Dekompression von Pankreasgangstenosen**

Pankreasgangstrikturen können infolge fibroinflammatorischer Umbauprozesse im Rahmen der chronischen Pankreatitis entstehen und stellen aufgrund der häufig damit assoziierten Schmerzen eine wesentliche Indikation für endoskopische Interventionen dar. Dominante Strikturen des Ductus pancreaticus sind definiert als Stenosen, die aufgrund einer Abflussbehinderung stromaufwärts zu einer Gangdilatation mit einem Durchmesser  $\geq 6$  mm führen oder den Kontrastmittelabfluss durch einen oberhalb der Striktur eingeführten 6-Fr-Katheters verhindern. Das primäre Ziel der dukталen Dekompression besteht in der Schmerzreduktion sowie der

Vermeidung des Einsatzes von Opioiden (17). Die endoskopische Therapie konnte hinsichtlich der endokrinen und exokrinen Pankreasfunktion keinen eindeutigen Nutzen nachweisen. Daher ist sie ausschließlich bei Schmerz-symptomatischen Patienten oder bei Vorliegen von Komplikationen indiziert (40).

Bei Vorliegen von Strikturen im Pankreashauptgang ist der Ausschluss einer Malignität essenziell, bevor eine Intervention begonnen wird. Eine retrospektive Studie von Kalady et al. zeigte bei 12% von 218 Patienten mit isolierter Pankreasgangstriktur einen malignen Ursprung (84).

Die endoskopische Dekompressionstherapie erfolgt in der Regel im Rahmen einer endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP). Dabei wird das Endoskop bis ins Duodenum vorgeschoben und unter endoskopischer Sicht die Papilla Vateri mit einem feinen Katheter kanüliert. In der Regel erfolgt eine Sphinkterotomie des Pankreassphinkters, gefolgt von einer Dilatation der Gangstriktur. Gegebenenfalls kombiniert mit biliärer Sphinkterotomie und eventueller endoskopischer Papillotomie der Minorpapille bei Pankreas divisum. Zur Aufdehnung der Striktur können Bougierungskatheter oder Ballondilatatoren eingesetzt werden. Eine alleinige Dilatation ohne Stenteinlage zeigt jedoch nur eine geringe bzw. passagere Wirksamkeit, weshalb typischerweise ein oder mehrere Stents über den Führungsdraht vorgeschoben werden und im Bereich der Striktur platziert werden (4). In komplexen Fällen, bei denen die konventionelle Endotherapie nicht möglich ist, kann auch eine EUS-geführte Drainage des Pankreashauptganges in Betracht gezogen werden. Bei dieser Technik wird der Ductus pancreaticus antegrad unter EUS-Führung durch den Magen oder das Duodenum punktiert und ein Führungsdraht vorgeschoben. Die Drainage kann dabei entweder durch eine Pankreatikogastrostomie-Fistel mit Stenteinlage erfolgen oder durch das Vorschieben des Führungsdrahtes bis zur Ampulle mithilfe der transpapillären Rendezvous-Technik die Papille geöffnet werden und so der Pankreasgang gestentet werden. Die EUS-gesteuerte Drainage des Pankreashauptganges sollte zur Minimierung der Komplikationen nur an Zentren mit entsprechender Expertise durchgeführt werden (17, 85).

Für die Stenteinlage stehen unterschiedliche Formen, Größen und Materialien zur Verfügung. Neben Kunststoffstents, die am längsten etabliert sind, kommen auch selbstexpandierende Metall-Stents (SEMS) sowie neuerdings auch biologisch abbaubare Plastik- und selbstexpandierende Stents zum Einsatz. Kunststoffstents sind mit Durchmessern von 3 bis 11,5 Fr und Längen zwischen 3 und 15cm verfügbar. Auch hinsichtlich der Form gibt es verschiedene Modelle wie beispielsweise gerade, s-förmige oder Stents mit Pigtail oder Klappen am Ende. Neben Stents mit durchgängig glatter Oberfläche gibt es auch welche mit perforierter Oberfläche zur besseren Drainage. Bei den Metallstents wird bezüglich der Beschichtung unterschieden. Es gibt unbeschichtete, teilweise beschichtete sowie vollständig beschichtete (wiederentfernbar) selbstexpandierende Metallstents (FCSEMS) (86).

Die aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Gastrointestinale Endoskopie (ESGE) empfehlen bei symptomatischen dominanten Strikturen des Pankreashauptgangs primär die Einlage eines Kunststoffstents mit einem Durchmesser von 10Fr. Bei klinischer Besserung nach Stenteinlage, ist ein Stentingprogramm mit einer Dauer von mindestens 12 Monate vorgesehen. Ein Stentwechsel sollte bei chronischer Pankreatitis alle 3-6 Monate erfolgen. Zumindest alle 6 Monate wird eine Bildgebung zur Kontrolle empfohlen. Bei Anzeichen einer Stentdysfunktion ist der Stent auszutauschen (32). Kann nach Abschluss eines Stentingprogrammes ein 6 Fr Katheter ohne Widerstand durch die dilatierte Striktur bewegt werden bzw. wenn ein suffizienter Kontrastmittelabfluss in das Duodenum gewährleistet ist, so kann auf das erneute Einsetzen eines Stents verzichtet werden. Symptomatische Strikturen die nach einem Jahr der Behandlung persistieren sind als refraktäre Strikturen definiert (40). In diesen Fällen empfiehlt die ESGE eine

multidisziplinäre Diskussion im Team über die Einlage multipler Kunststoffstents nebeneinander oder eine chirurgische Drainage. Auch der Einsatz von FCSEMS kann in Betracht gezogen werden (32).

Jafri et al. untersuchten in einer Meta-Analyse die Effektivität der Endotherapie hinsichtlich der Schmerzbehandlung bei chronischer Pankreatitis. In einer Subgruppenanalyse von Patienten mit einer Pankreasgangstriktur, die neun Studien einschloss, erwies sich die Endotherapie bei 74,7% (95%iges Konfidenzintervall 62,4%, 84,0%) in der kurzzeitigen Schmerzreduktion und bei 67,5% (95%iges Konfidenzintervall 51,5%, 80,2%) in der langfristigen Schmerztherapie als erfolgreich (75).

Eine Meta-Analyse von Sofi et al. verglich multiple Kunststoffstents mit FCSEMS bei refraktären Pankreasstrikturen. Die gewichtete gepoolte Schmerzlinderungsrate lag nach Behandlung mit FCSEMS bei 88% (79%, 93%) und bei multiplen Kunststoffstents bei 89% (70%, 96%). Auch in anderen klinischen Endpunkten erwiesen sich FCSEMS ähnlich effektiv wie multiple Plastikstents. Jedoch traten bei FCSEMS häufiger unerwünschte Ereignisse auf (38,6% vs 14,3%) (87).

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Endotherapie von Pankreasgangstrikturen zählen in erster Linie post-ERCP-Pankreatitis, Stentdysfunktion und Infektion. Zu den Stentdysfunktionen wird der Verschluss eines Stents, die Migration sowie eine Fraktur des Stents gezählt. Die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation steigt mit der Verweildauer des Stents in situ. Werden Kunststoffstents nicht rechtzeitig gewechselt, so kann es zu einer Stentobstruktion kommen. Stents können manchmal auch spontan migrieren. Während distal verschobene Stents auf natürliche Weise ausgeschieden werden können und nur in seltenen Fällen zu Schäden in der Darmwand führen, können Stentmigrationen nach proximal zu potenziell schwerwiegenden Komplikationen wie Pankreatitis, Pankreasparenchymschäden oder Milzarterienperforationen führen (86).

### **7.2.2. Endoskopische Therapie bei anatomischen Varianten des Pankreas**

Bei Patienten mit symptomatischem Pankreas divisum richtet sich die Therapie der chronischen Pankreatitis nach Schweregrad, Dauer der Beschwerden und vorliegenden Komplikationen. Ziel ist die Beseitigung der Obstruktion durch eine Striktur oder einen Stein an der Papilla minor was sowohl endoskopisch als auch chirurgisch erfolgen kann. Die Therapie der ersten Wahl ist jedoch eine endoskopische Intervention mit Papillotomie der Minorpapille mit oder ohne Stentimplantation (4, 18).

Bhasin et al. untersuchten in ihrer Studie 48 Patienten mit chronischer Pankreatitis bei vorliegendem Pankreas divisum, die endoskopisch behandelt wurden. Bei 47 Patienten konnte eine ERCP erfolgreich durchgeführt werden und ein Stent mit 5 oder 7Fr im dorsalen Pankreasgang platziert werden. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 67 Monaten erzielte die Endotherapie einen guten Langzeiterfolg bei kalzifizierender und nicht-kalzifizierender chronischer Pankreatitis, wobei 38,7% der Patienten ohne Komplikationen ein erneutes Stenting aufgrund wiederkehrender Schmerzen benötigten. Keiner dieser Patienten musste jedoch operiert werden (88).

### **7.2.3. Endoskopische Steinextraktion und Gangdrainage bei Pankreatikolithiasis**

Pankreasgangsteine treten häufig im Rahmen einer chronischen Pankreatitis auf. Die Prävalenz liegt 5 Jahre nach Diagnosestellung bei etwa 50% und nimmt mit zunehmender Krankheitsdauer weiter zu. Die meisten Konkremente sind verkalkt und aufgrund des hohen Kalziumgehalts

röntgendicht; es existieren jedoch auch wenige röntgendurchlässige Steine (17). Eine Obstruktion des Pankreasgangs durch einen oder mehrere Steine kann durch den konsekutiven Sekretstau in einer dukталen Hypertonie resultieren und dadurch zu erheblichen Beschwerden wie akuten Pankreatitisanfällen oder eine Exazerbation von chronischen Bauchschmerzen führen. Die Therapie von symptomatischen Pankreasgangsteinen zielt auf eine Symptombesserung ab, in dem die Steine entfernt und der Pankreasgang entlastet wird (16).

Die interventionelle Endoskopie hat sich dabei als minimalinvasive Alternative zur chirurgischen Therapie etabliert und bietet verschiedene Möglichkeiten, die Abflussbehinderung zu beseitigen. Zu den angewandten Techniken zählen eine Pankreassphinkterotomie, die endoskopische Steinextraktion durch Ballon oder Körbchen, intraduktale Techniken über ein Cholangioskop wie die elektrohydraulische Lithotripsie oder die Laserlithotripsie sowie die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) mit oder ohne nachfolgender ERCP (27).

Sind die Schmerzen mit konservativer Behandlung nicht ausreichend behandelbar, so kann die interventionelle Endoskopie eingesetzt werden. Die Wahl des Verfahrens hängt dabei vor allem von der Größe und der Lage der Steine ab (33). Eine alleinige ERCP mit Pankreassphinkterotomie und anschließender Steinextraktion mit Fogartyballon oder Dormiakörbchen liefert nur bescheidene Ergebnisse. In weniger als 50% der Fälle wird durch eine isolierte Extraktion eine vollständige Reinigung des Pankreasgangs erreicht. Große Steine, impaktierte Steine sowie Strikturen stromabwärts der Steine können diese Behandlung schwierig gestalten und wirken sich negativ auf die Ergebnisse aus (34). Häufig erfordern diese Steine aufgrund ihrer Größe eine Lithotripsie. Zur mechanischen Steinerzürmmerung gibt es spezielle Lithotripsiekörbchen die den Stein umfassen und zerkleinern können. Diese Methode geht im Pankreasgang jedoch mit nicht trivialen Komplikationen einher, die im Pankreasgang dreimal häufiger sind als bei der Anwendung im Gallengang (16, 27). Die aktuellen Leitlinien der ESGE und UEG (united European Gastroenterology) empfehlen daher, dass nur kleine (<5mm) oder röntgendurchlässige Steine direkt mittels ERCP behandelt werden. Symptomatische Steine, die größer als 5mm, röntgendicht sind und den Ductus pancreaticus im Caput oder Corpus obstruieren, sollten hingegen bevorzugt mit ESWL behandelt werden (32, 40).

Bei der ESWL, die erstmals 1987 zur Behandlung von obstruierenden Pankreasgangsteinen bei chronischer Pankreatitis eingesetzt wurde, werden die Stoßwellen auf die dukталen Steine fokussiert, bis es durch die Druckspannung auf der Oberfläche allmählich zu einer Fragmentierung kommt. Die Lokalisierung des Steins sowie die Beurteilung des Behandlungsfortschrittes wird unter fluoroskopischer oder sonographischer Kontrolle durchgeführt (89). Das Ziel der ESWL besteht darin, die Pankreassteine in Fragmente von weniger als 3mm zu zerkleinern, um deren Passage durch die Papille zu erleichtern. Die Gabe von Sekretin oder eine endoskopische Fragmententfernung kann die Ausscheidung der Steinfragmente fördern (85). Moore et al. untersuchten in einer Meta-Analyse die Wirksamkeit der ESWL bei chronisch kalzifizierender Pankreatitis mit Steinen. Eingeschlossen wurden 27 Studien mit insgesamt 3189 Patienten die Pankreasgangsteine von mehr als 5mm aufwiesen. Bei 52,7% der Patienten, bei denen eine konservative Schmerzbehandlung versagt hat, zeigte sich in der Nachuntersuchung durchschnittlich zwei Jahre nach der Behandlung eine vollständige Schmerzlinderung und bei 33,4% nur leichte bis mäßige Schmerzen. Die Lebensqualität verbesserte sich bei 88,21% der gepoolten Patienten und 70,69% wiesen eine vollständige duktale Clearance auf. Eine vollständige duktale Clearance ist dabei als >90%, eine teilweise als 50-90% und eine erfolglose mit <50% entfernten Steinfragmenten definiert (90). Eine randomisierte kontrollierte Studie mit 55 Patienten verglich die alleinige ESWL mit einer ESWL in Kombination mit einer endoskopischen Therapie. 2 Jahre nach der Therapie kam es bei 38% der Patienten mit alleiniger ESWL und bei

45% der Patienten mit ESWL plus ERCP zu Schmerzrezidiven. Auch nach einer medianen Nachbeobachtungszeit lag der Schmerzurückfall bei weniger als 50% der Patienten mit alleiniger ESWL-Therapie. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in der Gruppe, die ESWL in Kombination mit Endoskopie erhielt, jedoch mit drei Mal höheren Behandlungskosten und längeren Krankenhausaufenthalten (91). Die ESGE empfiehlt daher primär eine alleinige ESWL. Eine endoskopische Therapie nach einer ESWL sollte sich nur auf Patienten beschränken, bei denen eine Spontanpassage der Pankreassteine ausbleibt (32).

Im Ordensklinikum Linz ist die intraduktale Lithotripsie aufgrund der Durchführung innerhalb der endoskopischen Abteilung organisatorisch einfacher realisierbar, während die ESWL einer interdisziplinären Terminabstimmung mit der urologischen Abteilung bedarf.

Eine prospektive Studie mit 634 eingeschlossenen Patienten untersuchte die ESWL auf unerwünschte Ereignisse. Zu den Hauptkomplikationen zählten post-ESWL-Pankreatitis, Blutungen, Infektionen, Steinstraßen sowie Perforationen. Die Gesamtkomplikationsrate lag bei 6,7% der Eingriffe, wobei die post-ESWL-Pankreatitis mit 4,4% die häufigste Komplikation darstellte (92). Zu den Kontraindikationen der ESWL zählen unkontrollierte Gerinnungsstörungen, Schwangerschaft sowie verkalkte Gefäße, Knochen oder Lungengewebe im Stoßwellenpfad (32). Eine vielversprechende Alternative zur ESWL stellt die pankreatoskopisch gesteuerte intraduktale Lithotripsie mit gepulstem Farbstofflaser oder elektrohydraulische Lithotripsie (EHL) dar. Die direkte Visualisierung des Pankreasgangs ermöglicht auch die Identifikation und Behandlung von röntgenstrahlendurchlässigen Steinen, die in der Bildgebung übersehen werden (16). Eine Voraussetzung für diese Methode ist ein ausreichend großer Pankreasgang (mindestens 3-4mm) um das Pankreatoskop einführen zu können. Mit der Single-Operator-Pankreatoskopie (SOP) ist der Einsatz der Methode vereinfacht worden, da es im Vergleich zur vorherigen konventionellen peroralen Pankreatoskopie (POP) nur mehr einen Endoskopiker benötigt (34). Während bei der Laser-Lithotripsie (LL) bestimmte Wellenlängen von Laserlicht zur Fragmentierung eingesetzt werden, wird bei der EHL-Technik die Fragmentierung durch die Oszillation einer Kavitationsblase und den dabei entstehenden Stoßwellen erreicht. Eine Meta-Analyse von Saghir et al. zeigte die gepoolten technischen und klinischen Erfolgsraten aus 16 Studien mit 383 Patienten. Der gepoolte technische Erfolg der POP lag bei 76,4% der Patienten, wobei der technische Gesamterfolg bei den unterschiedlichen Studien zwischen 37,5% und 95% variierte. Man vermutet, dass diese Variabilität auf die Erfahrung des Endoskopikers sowie die jeweilige Art des verwendeten POP-Verfahrens zurückzuführen ist. Während die klinische Erfolgsrate der EHL bei 66,5% lag, wies die LL eine klinische Erfolgsrate von 88,2% auf. Die gepoolte Rate der unerwünschten Ereignisse der POP lag bei 14,9% wobei die post ERCP-Pankreatitis, die bei 7% der Behandlungen auftrat, am häufigsten war. Zu den anderen Komplikationen zählen Perforationen, Blutungen, Fieber sowie abdominelle Schmerzen (93).

Die vorliegende Datenlage legt nahe, dass die pankreatoskopisch gesteuerte Lithotripsie eine wirksame Behandlungsalternative zur ESWL darstellt. Die ESGE empfiehlt ihren Einsatz insbesondere dann, wenn keine ESWL zur Verfügung steht oder die Fragmentierung trotz adäquater Durchführung der ESWL nicht erfolgreich war (32).

#### **7.2.4. Endoskopische Drainage pankreatischer Pseudozysten**

Pankreatische Pseudozysten die symptomatisch sind oder Komplikationen wie beispielsweise eine Kompression großer Gefäße oder Obstruktionen von Magen oder Darm verursachen, bedürfen einer Behandlung. Vorab ist jedoch stets der Ausschluss einer neoplastischen zystischen Läsion erforderlich (Zystensaftanalyse + Bildgebung). Die Behandlung der

Pseudozysten wird vorzugsweise endoskopisch durchgeführt. Dabei werden zwei Techniken unterschieden, nämlich die transmurale und die transpapilläre Drainage (85). Welcher der beiden Zugangswege zur endoskopischen Drainage verwendet wird richtet sich primär nach dem Vorhandensein einer Verbindung zwischen der Pseudozyste und dem Pankreasgangsystem sowie nach der Größe der Zyste. Kommuniziert die Zyste mit dem Ductus pancreaticus, so kann ein Stent endoskopisch über die Papille (transpapilläre Drainage) durch den Pankreasgang vorgeschoben und in die Pseudozyste eingeführt werden. Bei zugrunde liegendem Gangdefekt und zur Verhinderung einer weiteren Leckage, kann der Stent zudem zur Überbrückung des Defekts dienen. Die transpapilläre Drainage (TPD) wird vor allem bei kleinen Zysten unter 5 cm, die mit dem Pankreasgang kommunizieren, eingesetzt. Zu den Vorteilen dieser Methode zählen ein geringeres Risiko für Blutungen sowie geringere Perforationsraten im Vergleich zur transmuralen Drainage. Weitere unerwünschte Ereignisse, die bei der TPD auftreten können sind eine akute postinterventionelle Pankreatitis, Vernarbungen im Pankreasgang sowie Superinfektionen der Pseudozyste (27).

Bei der transmuralen Drainage (TMD) wird eine Verbindung zwischen der Zyste und dem Duodenum oder dem Magen geschaffen. Während bei der konventionellen TMD die Magen- oder Darmwand an der sichtbaren Ausstülpung mit einem über das Duodenoskop eingeführten Nadelmesser punktiert wird, wird bei einer EUS-gesteuerten Drainage die Zyste gezielt mittels Feinnadelaspiration (FNA) unter direkter sonographischer Kontrolle punktiert. Durch die neu entstandene Fistel wird ein Führungsdraht geschoben und mittels Ballondilatator erweitert. Zur Drainage werden zwei oder mehr Stents eingesetzt, die die Zysten mit dem Magen oder Darm verbinden (16). Bei Zysten mit flüssigem Inhalt werden häufig Doppel-Pigtail-Kunststoffstents eingesetzt, die kostengünstiger sind als Metallstents (34). Zu den relevanten Komplikationen, die bei der TMD auftreten können, gehören Blutungen aus benachbarten Gefäßen oder Pseudoaneurysmen, Perforation und Infektion. Der Einsatz von EUS zur Drainage ermöglicht eine Beurteilung des umliegenden Gewebes und trägt durch die Identifizierung eines geeigneten Punktionsortes zur Minimierung von Komplikationen bei. Unabhängig vom Drainage-Zugang wird eine periinterventionelle Antibiotikaphylaxe empfohlen (17).

Eine Meta-Analyse, die 5 Studien mit insgesamt 342 Patienten einschloss, verglich die endoskopische Drainage mit der chirurgischen Therapie von Pseudozysten. Zwar wies die Operation im Vergleich zur endoskopischen Behandlung höhere Erfolgsraten auf, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Während die Rate an unerwünschten Ereignissen sowie das Auftreten von Rezidiven bei beiden Methoden vergleichbar waren, zeigte sich die Endoskopie durch eine kürzere Krankenhausverweildauer und geringere Kosten überlegen (94). In der klinischen Praxis wird die operative Therapie häufig erst nach einem Versagen der primär endoskopischen Drainage in Erwägung gezogen, insbesondere bei persistierend symptomatischen oder komplizierten Pseudozysten, während eine endoskopische Intervention als bevorzugter anfänglicher Therapieversuch gilt. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass eine spontane Regression von Pseudozysten, insbesondere bei einer Größe von unter 3cm, beschrieben ist, sodass eine interventionelle Therapie bei Patienten ohne Symptome anfangs abgewartet werden kann (85).

#### **7.2.5. Endoskopische Therapie einer Gallengangstenose**

Die Behandlung einer distalen Gallengangstenose ist bei symptomatischen Patienten sowie bei asymptomatischen Patienten mit persistierendem Anstieg der alkalischen Phosphatase für mindestens ein Monat über das Zweifache des Normwertes indiziert. Vorab ist stets der

Ausschluss eines zugrundeliegenden Malignoms wichtig. Zur Dekompression der Gallenwege wird primär eine endoskopische Behandlung empfohlen, ein chirurgischer Eingriff ist hingegen bei refraktären Obstruktionen bzw. erfolglosen endoskopischen Therapien vorgesehen. Auch bei Malignität und bei verkalkter Pankreatitis wird die chirurgische Behandlung bevorzugt, ausgenommen Palliativsituation, da ist der permanente Metallstent überlegen (33).

Die endoskopische Behandlung bei der Gallengangstenose umfasst typischerweise ein Stenting der Gallengänge im Zuge einer ERCP (27). Dafür können multiple nebeneinanderliegende Kunststoffstents oder FCSEMS eingesetzt werden. Um potentielle Komplikationen während der einjährigen Dauer der Stentimplantation zu vermeiden, sind regelmäßige Stentwechsel vorgesehen (Plastikstent alle 3 Monate, Metallstent alle 6 Monate) (32). In einer randomisierten Studie mit 60 Patienten die multiple Kunststoffstents und FCSEMS bei benigner Striktur untersuchte, erwiesen sich beide vergleichbar effektiv. 2 Jahre nach Stententfernung lag die strikturfreie Erfolgsrate bei multiplen Plastikstents bei 90% versus bei 92% in der FCSEMS-Gruppe (95).

### 7.2.6. Plexus-coeliacus Blockade zur Schmerztherapie

Eine weitere Möglichkeit zur Behandlung von refraktären Schmerzen bei chronischer Pankreatitis bietet die Plexus-coeliacus Blockade. Das Ziel dieser Methode liegt in der Unterbrechung der afferenten viszeralen sensorischen Nervenbahnen, die vom Pankreas über den Plexus coeliacus zum zentralen Nervensystem verlaufen. Das lokal injizierte Lokalanästhetikum häufig in Kombination mit einem Kortikosteroid verhindert die neuronale Signalübertragung (96).

Früher wurde die Blockade fluoroskopisch oder CT-geführt injiziert. Mit Einführung der EUS gab es eine zusätzliche wichtige Methode um die Injektionslösung bestehend aus Bupivacain und Triamcinolon an die gewünschte Stelle zu spritzen. Studien haben zudem gezeigt, dass die endosonographisch geführte Plexus-coeliacus Blockade hinsichtlich der Schmerzlinderung als auch der Patientenpräferenz der perkutanen (CT/fluoroskopisch- gesteuerten) Injektion überlegen ist. Verfügbare Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass bei etwa 50-60% der Patienten die eine EUS gesteuerte Plexus-coeliacus Blockade erhalten, es zu einer Schmerzlinderung kommt. Diese ist jedoch nur von vorübergehender Dauer, meist mehrere Wochen bis wenige Monate (27).

Eine prospektive Studie von Gress et al. mit 90 eingeschlossenen Patienten zeigte bei 55% der Patienten eine signifikante Verbesserung der durchschnittlichen Schmerzwerte (im Mittelwert von 8 auf 2 auf der Schmerzskala) nach 4 und 8 Wochen. Nach 12 Wochen profitierten noch 26% von einer Schmerzlinderung und nach 24 Wochen 10% der Patienten (97).

Die ASGE empfiehlt aufgrund der besseren Lokalisierung und Anvisierung des Plexus coeliacus eine EUS-gesteuerten Blockade gegenüber einer perkutanen. Generell ist jedoch die Studienlage in diesem Bereich sehr schwach, es gibt methodische Einschränkungen und es fehlen Sham-kontrollierte Studien. Eine Plexus-coeliacus Blockade ist daher nur bei ausgewählten Patienten mit refraktären Schmerzen und ausgeschöpfter Schmerztherapie, sowie bei nichtobstruktiven Ursachen bzw. bei nicht endoskopisch oder chirurgisch behebbaren Problemen in Betracht zu ziehen. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen, die im Rahmen einer Plexus coeliacus Blockade auftreten können, zählen eine vorübergehende Hypotonie, postprozedurale Schmerzen, retroperitoneale Abszesse sowie Diarrhoe, wobei letztere als Ausdruck der erfolgreichen sympathikolytischen Wirkung und damit als Hinweis auf die Wirksamkeit der Intervention zu werten ist (98).

Eine Neurolyse des Plexus coeliacus mittels hochprozentigem Ethanol ist in der Regel malignen Erkrankungen des Pankreas vorbehalten. Langfristig können Alkoholinjektionen zu einer retroperitonealen Fibrose führen und eine Operation in diesem Bereich erschweren (4, 16).

### 7.3. Chirurgische Therapie

Im Rahmen des Step-up Ansatzes stellt eine Operation die letzte therapeutische Option bei der Schmerzbehandlung von chronischer Pankreatitis dar, wenn interventionelle Verfahren nicht ausreichend wirksam sind oder wiederholt versagen. Eine Operation ist aufgrund der höheren Invasivität mit mehr Risiko behaftet und wird daher in der klinischen Praxis nicht initial bevorzugt. Studien der vergangenen Jahre haben jedoch gezeigt, dass dieser sequenzielle Therapieansatz nicht für alle Patienten optimale Ergebnisse liefert (96).

Die stufenweise Behandlung der chronischen Pankreatitis kann zu einer ungünstigen Verzögerung der invasiven Behandlung führen. Die anhaltende Schmerzsymptomatik kann dabei einerseits zu einer Opioidabhängigkeit führen und zugleich die Entwicklung neuropathischer Schmerzmechanismen begünstigen. Durch eine Sensibilisierung der zentralen Schmerzbahnen und deren neuroplastische Veränderung kann die Schmerzwahrnehmung dauerhaft verändert werden, was die Erfolgswahrscheinlichkeit späterer therapeutischer Maßnahmen reduzieren kann. Vor diesem Hintergrund gewinnt eine frühzeitige invasive Therapie an Bedeutung, da Studien gezeigt haben, dass ein rasches Vorgehen eine wirksamere und anhaltendere Schmerzkontrolle ermöglicht als ein verzögerter rein stufenweiser Behandlungsansatz (81).

Die Studie von Cahen et al. verglich die Langzeitergebnisse von primär endoskopischen und primär chirurgischen Therapieansätzen der Pankreasgangobstruktion bei chronischer Pankreatitis. Dabei zeigte sich, dass nach einer Nachbeobachtungszeit von 79 Monaten 47% (9/19) der initial endoskopisch behandelten Patienten im Verlauf eine Operation benötigten. Während von der Gruppe der primär operierten Patienten 53% (8/15) eine vollständige Schmerzlinderung erreichten, waren es bei den endoskopisch behandelten und erst verzögert operierten Patienten nur 22% (2/9), die eine vollständige Schmerzlinderung erreichten. Dies zeigt, dass ein frühzeitiger operativer Eingriff bei geeigneten Patienten zu einer überlegenen langfristigen Schmerzreduktion führen kann. Zudem genügt bei den meisten chirurgisch behandelten Patienten eine einzige Operation, während die endoskopische Therapie in der Regel aus mehreren Interventionen über einen längeren Zeitraum besteht (78).

Auch die randomisierte Studie von Dite et al. liefert wesentliche Evidenz zur Rolle der chirurgischen Therapie bei chronischer Pankreatitis. In dieser Studie wurden 72 Patienten mit schmerzhafter chronischer Pankreatitis randomisiert einer primär endoskopischen oder chirurgischen Therapie zugeführt. Nach fünfjähriger Nachbeobachtung berichteten in der chirurgisch behandelten Gruppe 34% der Patienten über eine vollständige Schmerzfreiheit und weitere 52% über eine partielle Schmerzlinderung. Damit zeigte sich die chirurgische Therapie der endoskopischen Strategie hinsichtlich der langfristigen Schmerzreduktion deutlich überlegen (76).

Auch wenn viele klinische Leitlinien die endoskopische Therapie als primäre Therapie bei symptomatischer Pankreasgangobstruktion vorschlagen, wird die optimale Abfolge der therapeutischen Maßnahmen zunehmend diskutiert. Bei Vorliegen von Evidenz zu Gunsten eines frühen chirurgischen Vorgehens, sollte dieses bei entsprechender klinischer Konstellation frühzeitig in Betracht gezogen werden. Die chirurgische Therapie wird dabei zu einem wesentlichen Element des individualisierten Behandlungsalgorithmus gezählt (96).

Als aktuellste randomisierte Studie ist in diesem Zusammenhang der ESCAPE-Trial zu nennen. In der 2022 publizierte Auswertung von Issa et al. zeigte sich unter den 88 eingeschlossenen Patienten nach 18 Monaten eine signifikant bessere Schmerzreduktion in der primär chirurgisch behandelten Gruppe 58% (23/40) im Vergleich zur primär endoskopischen Strategie 39% (16/41), gemessen an niedrigeren Izbicki-Schmerzskalenwerten (82). Das 2025 veröffentlichte Langzeit-Follow-up nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 98 Monaten bestätigte diese Ergebnisse mit einer anhaltenden Überlegenheit der frühen chirurgischen Therapie. Insbesondere zeigten 51% (22/43) Patienten, die nach initialer endoskopischer Therapie sekundär operiert werden mussten, deutlich schlechtere Schmerz-Outcomes als primär operierte Patienten. Insgesamt stützt der ESCAPE-Trial die Empfehlung, bei geeigneten Patienten mit schmerzhafter chronischer Pankreatitis frühzeitig eine chirurgische Therapie in Erwägung zu ziehen (83).

Bei den chirurgischen Optionen zur Schmerzlinderung können grundlegend zwei Verfahren unterschieden werden: Drainageverfahren und Resektionsverfahren. Welcher Ansatz gewählt wird hängt in erster Linie von der Morphologie des Pankreasgangs sowie von der persistierenden fokalen Entzündung ab. Abgesehen von der Schmerzbehandlung, bietet die Chirurgie auch eine Möglichkeit zur Behandlung von Komplikationen der chronischen Pankreatitis (22). Beispielsweise können Pankreaspseudozysten, vaskuläre Pseudoaneurysmen oder Gallengangstenosen chirurgisch therapiert werden. Zudem kann bei Tumorverdacht eine primäre onkologische Pankreasresektion durchgeführt werden (7).

Heute werden pankreatitisassoziierte vaskuläre Pseudoaneurysmen bevorzugt radiologisch embolisiert. Insbesondere bei blutenden Pseudoaneurysmen sollte primär eine angiografische Therapie erfolgen, da diese im Vergleich zur operativen Versorgung mit einer geringeren Komplikationsrate und einer kürzeren Krankenhausverweildauer assoziiert ist (7).

### **7.3.1. Drainageverfahren**

Ziel chirurgischer Drainageverfahren ist die Schmerzlinderung bei chronischer Pankreatitis durch eine Dekompression des Ductus pancreaticus. Hierzu wird der Pankreasgang longitudinal eröffnet und seitlich mit einer Darmschlinge anastomosiert, möglichst ohne relevante Parenchymanteile zu reseziieren. Chirurgische Drainageverfahren sind insbesondere bei Patienten mit einem über 7 mm dilatierten Hauptpankreasgang und fehlenden entzündlichen Raumforderungen im Pankreaskopf indiziert. Auch bei Kindern mit hereditärer Pankreatitis stellen Drainageverfahren die bevorzugte Operationsmethode dar. Das heutige Standardverfahren der reinen Drainage ist die laterale Pankreatikojejunostomie nach Partington-Rochelle. Bei dieser Operationsmethode wird der Ductus pancreaticus im Bereich von Caput und Corpus längs eröffnet und seitlich mit einer Roux-en-Y-Jejunumschlinge anastomosiert. Bei diesem Verfahren bleibt im Gegensatz zu den historischen Drainageoperationen der Pankreasschwanz und die Milz erhalten, wodurch das Risiko einer postoperativen endokrinen und exokrinen Pankreasinsuffizienz geringer ist (99). In der randomisierten Studie von Cahen et al. berichteten 75% (15/20) der Patienten nach zwei Jahren und 80% (12/15) der Patienten nach 5 Jahren nach chirurgischer Drainage über vollständige Schmerzfreiheit oder eine relevante Schmerzlinderung (77, 78).

### **7.3.2. Resektionsverfahren**

Chirurgische Resektionsverfahren des Pankreas werden im Gegensatz zu reinen Drainageverfahren eingesetzt, wenn entzündliche Raumforderungen, insbesondere im

Pankreaskopf, als wesentliche Schmerzursache angenommen werden oder der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom besteht. Ziel der Resektion ist die Entfernung des schmerzverursachenden Entzündungsherdens bzw. des Tumors sowie die Behandlung anderer Komplikationen wie beispielsweise Pseudozysten. Die Resektion von Pankresparenchym geht jedoch im Vergleich zur lateralen Pankreatikojejunostomie mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer exokrinen oder endokrinen Pankreasinsuffizienz einher. Es existieren mehrere verschiedene chirurgische Resektionsverfahren bei chronischer Pankreatitis, die sich hinsichtlich des Ausmaßes der Parenchymerhaltung unterscheiden. Die Wahl des Operationsverfahrens beim jeweiligen Patienten richtet sich dabei unter anderem nach der Morphologie und Lokalisation der Erkrankung (19, 22).

Das klassische Verfahren der Pankreaskopfresektion ist die totale Duodenopankreatektomie. Die sogenannte Whipple-Operation. Diese wurde ursprünglich zur Behandlung maligner Tumoren des Pankreaskopfes entwickelt, kann jedoch auch bei kopfdominanter chronischer Pankreatitis angewendet werden. Hierbei werden der Pankreaskopf, das Duodenum, der distale Magen, die Gallenblase sowie der distale Gallengang reseziert und über eine Gastrojejunostomie, eine Pankreatikojejunostomie und eine Choledochojejunostomie rekonstruiert. Die pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (PPPD) ist eine Modifikation des Whipple Verfahrens, bei dem hingegen der Magen einschließlich des Pylorus erhalten bleibt (85).

Die duodenerhaltende Pankreaskopfresektion (DPRHP) nach Beger ist ein weiteres parenchymsparendes alternatives Verfahren zur Behandlung der kopfdominanten chronischen Pankreatitis. Durch die Erhaltung des Duodenums bleibt die physiologische Kontinuität des oberen Gastrointestinaltraktes erhalten. Der verbleibende Pankreaskörper und -schwanz wird über den Pankreasrest im Kopfbereich über eine Pankreatikojejunostomie verbunden (99). Da sich die Mehrzahl der Langerhans Inselzellen im Schwanzbereich des Pankreas befinden, hat die Pankreaskopfresektion im Rahmen einer DPRHP in der Regel keinen negativen Einfluss auf die endokrine Pankreasfunktion und bleibt häufig besser erhalten als bei ausgedehnten Resektionen (19).

Die sogenannte Frey-Operation ist eine Kombination aus einer duodenerhaltenden Pankreaskopf Ausschälung und einer drainagierenden longitudinalen Pankreatikojejunostomie. Um eine Verletzung des Gallengangs zu vermeiden, wird ein schmaler Parenchymstreifen des Pankreaskopfes belassen. Die Jejunumschlinge wird dabei sowohl mit dem ausgeschälten Pankreaskopf als auch mit dem längseröffneten Pankreasgang anastomosiert. (22, 36, 99)

Bei fokaler Entzündung im Pankreasschwanz kann eine distale Pankreatektomie (Pankreaslinksresektion) mit oder ohne Splenektomie in Betracht gezogen werden. Im Gegensatz zu den Pankreaskopfresektionen ist das Verfahren der distalen Pankreatektomie mit einer hohen Inzidenz einer postoperativen Entwicklung eines Diabetes mellitus assoziiert (85). In therapierefraktären Fällen kann auch eine totale Pankreatektomie als Ultima Ratio zur Behandlung der chronischen Pankreatitis erwogen werden. Aufgrund der dadurch obligat entstehenden exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz ist dieses Vorgehen nur auf streng selektionierte Patienten beschränkt. (22, 85). Eine besondere Weiterentwicklung der totalen Pankreatektomie stellt die 1977 erstmals beschriebene TPIAT (totale Pankreatektomie mit autologer Inselzelltransplantation) dar, bei der, nach erfolgter totaler Pankreatektomie eine Autotransplantation der Inselzellen erfolgt. Die Inselzellen werden dazu in den Pfortaderkreislauf infundiert in der Hoffnung, dass sie sich in der Leber ansiedeln. Ziel ist es eine Schmerzlinderung durch die vollständige Entfernung der Schmerzquelle zu erreichen und gleichzeitig die Inselzellfunktion teilweise zu erhalten. Dieses Verfahren ist vor allem für junge Patienten mit hereditärer chronischer Pankreatitis sowie Patienten mit noch erhaltener endokriner Funktion

geeignet. Bei toxischer Genese der chronischen Pankreatitis ist die Menge der zu gewinnenden Inselzellen zu gering, weshalb eine Autotransplantation in dieser Patientengruppe nicht empfohlen wird (81, 85).

#### **7.4. Rehabilitation und sozialmedizinische Nachsorge**

Nach erfolgreicher chirurgischer Therapie oder endoskopischer Drainage stellt eine strukturierte Rehabilitation einen wesentlichen Bestandteil der Anschlussbehandlung dar. Ziel ist die Wiederherstellung der körperlichen Leistungsfähigkeit, die Förderung der Krankheitsverarbeitung sowie die Sicherstellung einer adäquaten sozialmedizinischen Nachsorge mit Unterstützung bei der Reintegration in Alltag und Beruf. Der Therapieplan orientiert sich an den individuellen Bedürfnissen der Patienten und umfasst in der Regel ein multidisziplinäres Konzept mit physiotherapeutischen Maßnahmen, strukturierter Schmerztherapie, Ernährungstherapie, psychologischer Betreuung sowie sozialmedizinischer Beratung (100).

Die chronische Pankreatitis ist mit einer hohen Krankheitslast und einer erheblichen Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert. Häufig bestehen komorbide psychische Erkrankungen, insbesondere Depressionen, Angststörungen oder Suchterkrankungen. Angesichts dieser hohen Prävalenz psychischer Komorbiditäten kommt psychologischen Interventionen und psychosozialen Maßnahmen eine zentrale Bedeutung zu. Kognitive Verhaltenstherapie kann zur Verbesserung der Schmerzbewältigung und zur Förderung adaptiver Krankheitsverarbeitung beitragen. Darüber hinaus können Interventionen zur Förderung von Resilienz sowie strukturierte Stressmanagementprogramme eingesetzt werden. Insbesondere bei Patienten mit toxischer chronischer Pankreatitis ist eine Evaluation des Substanzkonsums hinsichtlich Nikotin, Alkohol, Medikamenten oder anderen Substanzen von Bedeutung. Bei bestehendem Substanzgebrauch sollte eine suchtmmedizinische Beratung mit dem Angebot einer Entwöhnungsbehandlung, Rückfallprophylaxe sowie Anbindung an eine spezialisierte Suchtambulanz erfolgen. Die Integration suchtmmedizinischer Maßnahmen in ein multidisziplinäres Behandlungskonzept kann die langfristige Krankheitsstabilisierung unterstützen. Die soziale Rehabilitation unterstützt die Patienten dabei krankheitsbedingte funktionelle Einschränkungen im häuslichen, beruflichen und sozialen Kontext zu kompensieren. Dies umfasst sozialmedizinische Beratung, Unterstützung bei der beruflichen Wiedereingliederung sowie Maßnahmen zur Stärkung sozialer Unterstützungsstrukturen (22, 101).

#### **8. Prognose**

Die chronische Pankreatitis ist eine progrediente, entzündliche Erkrankung, deren Verlauf und Prognose maßgeblich von der Ätiologie, der Erkrankungsdauer, individueller Lebensstilfaktoren sowie dem Auftreten pankreatischer und extrapancreatischer Komplikationen determiniert wird. Eine kontinuierliche klinische Verlaufskontrolle unter Berücksichtigung von Schmerzsymptomatik, morphologischen Veränderungen des Pankreas, exokriner und endokriner Funktionen sowie laborchemischer Parameter ist für die prognostische Einschätzung essenziell (20).

Die Lebenserwartung von Patienten mit chronischer Pankreatitis ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant reduziert. Die Langzeitletalität ist 20 Jahre nach Diagnosestellung um 38,4% erhöht. Zu diesem Anstieg tragen insbesondere häufige Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, COPD sowie

kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen bei. Zu den häufigsten Todesursachen zählen maligne Neoplasien, Pneumonien, Infektionskrankheiten und diabetesassoziierte Komplikationen. Ein fortgesetzter Alkohol- und Nikotinkonsum stellt einen ungünstigen Prognosefaktor dar, da er sowohl das Fortschreiten der chronischen Pankreatitis als auch das Auftreten von Folgeerkrankungen, unter anderem durch seine karzinogene Wirkung begünstigt (7, 62).

Die chronische Pankreatitis ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms assoziiert. Das relative Risiko beträgt etwa das 13-Fache. Das Lebenszeitrisko liegt bei nicht-hereditärer chronischer Pankreatitis bei ca. 5% (30). Bei neu auftretendem, nicht intendiertem Gewichtsverlust, B-Symptomatik, Ikterus, neu diagnostiziertem Diabetes mellitus oder dem Auftreten eines akuten Pankreatitisschubes soll eine zeitnahe bildgebende Diagnostik zum Ausschluss eines Pankreaskarzinoms oder anderen behandlungsbedürftigen Komplikationen erfolgen. Ein routinemäßiges Screening von asymptomatischen Patienten wird aufgrund der Strahlenbelastung in den S3-Leitlinien nicht empfohlen (7).

Eine Sonderstellung nimmt die hereditäre Pankreatitis ein, bei der das Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms mit etwa 40-55% signifikant erhöht ist. Insbesondere die autosomal-dominant vererbte PRSS1- Mutation ist mit einem deutlich gesteigerten Karzinomrisiko assoziiert, das vor allem ab dem 40. Lebensjahr zunimmt. Für diese Hochrisikopopulation empfehlen internationale Leitlinien eine strukturierte Malignomüberwachung ab dem 40. Lebensjahr, vorzugsweis in Form einer jährlichen Magnetresonanztomographie oder Computertomographie. Bei pathologischen Befunden kann das Untersuchungsintervall auch auf 3-6 Monate verkürzt werden. Ergänzend wird die Bestimmung des Tumormarkers CA19-9 empfohlen. Eine Endosonographie wird aufgrund der eingeschränkten diagnostischen Aussagekraft bei entzündlich-fibrotischen Veränderungen des Pankreas im Rahmen der chronischen Pankreatitis nicht routinemäßig empfohlen. In ausgewählten Einzelfällen kann bei hereditärer Pankreatitis die Indikation zu einer prophylaktischen totale Pankreatektomie diskutiert werden. Bei Patienten ohne genetische Prädisposition ist ein solches prophylaktisches Vorgehen hingegen nicht indiziert (62, 102).

Die Lebensqualität von Patienten mit chronischer Pankreatitis ist häufig erheblich eingeschränkt und wird maßgeblich durch chronische Schmerzen, exokrine Pankreasinsuffizien, Diabetes mellitus sowie wiederholte Hospitalisationen beeinflusst. Zukünftige prospektive Studien und die Identifikation valider Biomarker sind notwendig, um Prognoseabschätzung, Therapiestratifizierung und letztlich auch die Lebensqualität dieser Patientengruppe zu verbessern (5).

## **9. Empirischer Teil**

### **9.1. Zielsetzung und Fragestellung**

Hauptziel der vorliegenden Masterarbeit ist es, mithilfe einer umfassenden retrospektiven Datenanalyse im Zeitraum von 01/2006 bis 06/2024 einen Überblick über das Patientenkollektiv zu schaffen sowie den Stellenwert von primär endoskopischen Therapieansätzen bei symptomatischer chronischer Pankreatitis zu untersuchen. Primäres Ziel ist die Evaluation der Schmerzfreiheit sowohl kurzfristig als auch langfristig (nach 1, 3, 5 Jahren bis zur letzten Kontrolle). Dabei soll vor allem herausgearbeitet werden, welche Gemeinsamkeiten Patienten aufweisen, die von der primär endoskopischen Therapie besonders profitieren und daher keine Operation im Anschluss benötigen.

Als sekundäres Ziel sollen die nachfolgenden Fragestellungen beantwortet werden.

- Zu welchen Komplikationen kam es während des endoskopischen Therapieprogrammes und wie häufig traten diese auf?
- In welchen Abständen wurden Re-ERCPs durchgeführt und wie viele 12-monatige Stentingprogramme durchläuft ein Patient durchschnittlich?
- Wie viele der Patienten, die primär interventionell therapiert wurden, mussten aufgrund eines ausgebliebenen Erfolges operiert werden?
- Gibt es Gemeinsamkeiten bei Patienten, die sekundär eine Operation benötigten?
- Wie häufig war bereits initial eine exokrine oder endokrine Insuffizienz nachweisbar und wie oft entstand sie während des Follow-ups?
- Wie oft traten pankreatische und extrapancreatische Malignome auf, insbesondere solche, die mit Nikotinkonsum assoziiert sind, wie Bronchial- und Urothelkarzinome?

Die erhobenen Studiendaten dienen einerseits der Qualitätssicherung am Ordensklinikum Linz, sowie zum Vergleich mit Referenzdaten, um Aussagen speziell für das untersuchte Patientenkollektiv zu treffen.

### **9.2. Material und Methodik**

#### **9.2.1. Studiendesign**

Es handelt sich um eine monozentrische Studie, bei der retrospektive Daten des Ordensklinikum Linz zum Thema primär endoskopische Therapieansätze bei symptomatischer chronischer Pankreatitis gesammelt wurden und mittels diverser deskriptiver statistischer Methoden dargestellt und analysiert wurden.

#### **9.2.2. Patientenkollektiv**

Es wurden die dokumentierten Daten von weiblichen und männlichen konsekutiven Patienten, die am Ordensklinikum Linz an der Abteilung für Gastroenterologie aufgrund einer symptomatischen chronischen Pankreatitis im Zeitraum von 01/2006 bis 06/2024 primär endoskopisch behandelt wurden, untersucht.

#### **9.2.3. Einschlusskriterien**

In diese Studie wurden alle Patienten konsekutiv eingeschlossen, welche zwischen dem 01.01.2006 und dem 30.06.2024 am Ordensklinikum Linz aufgrund einer symptomatischen

chronischen Pankreatitis zumindest einen therapeutischen endoskopisch interventionellen Eingriff erhielten, und keine der unten angeführten Ausschlusskriterien erfüllen.

#### **9.2.4. Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden:

- Patienten, die im Vorhinein am Pankreas operiert wurden.
- Patienten, die ausschließlich aufgrund einer Choledochusstenose/ einer Choledocholithiasis eine ERCP zur Stentung/Steinentfernung des DHC erhielten.
- Patienten, die ausschließlich eine Drainage einer oder mehrere Pankreaspseudozysten erhielten ohne Vorliegen einer obstruktiven chronischen Pankreatitis.
- Patienten, bei denen bereits vor Therapiebeginn ein Pankreaskarzinom diagnostiziert wurde.
- Patienten, die ausschließlich wegen einer Sphincter Oddi Dysfunktion endoskopisch therapiert wurden.
- Patienten, die eine diagnostische ERCP erhielten und bei denen ein Pankreasstent ausschließlich zur Pankreatitis Prophylaxe gesetzt wurde.
- Patienten, die zur Einholung einer Zweitmeinung oder einmaligen therapeutischen Intervention kamen und ansonsten in einem anderen Krankenhaus behandelt wurden.

### **9.3. Datenerfassung**

Im Krankenhausinformationssystem SAP des Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern und Elisabethinen wurde mithilfe einer Filterfunktion im Zeitraum von 01/2006 bis 06/2024 eine Patientenliste erstellt, die all jene Patienten umfasst, die die Einschlusskriterien erfüllen. Nach erfolgter Pseudonymisierung mit fortlaufenden Patientenreferenznummern wurden die Studienteilnehmer der Reihe nach auf Ausschlusskriterien überprüft. Als Quelle für die Daten wurden sämtliche Dokumente wie Anamnesen, Endoskopie-Berichte, Ambulanzberichte, Arztbriefe, Laborbefunde, OP-Berichte und Radiologie-Befunde herangezogen. Zur Datensammlung und zum Datenmanagement wurde das Programm Microsoft Excel verwendet.

### **9.4. Erhobene Parameter**

Zur Beantwortung der Fragestellungen dieser Masterarbeit wurden die unten angeführten Parameter erhoben. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand vorhandener Dokumentationen in den elektronischen Patientenakten des Ordensklinikum Linz. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns standen jedoch nicht für alle Patienten sämtliche Parameter vollständig und lückenlos zur Verfügung. Die Auswertung basiert daher auf den jeweils verfügbaren Daten, wobei fehlende oder unzureichend dokumentierte Daten entsprechend berücksichtigt wurden.

- Geschlecht (m, w),
- Alter jetzt (Jahre),
- Datum und Alter bei Therapiebeginn (Jahre),
- Leitsymptome bei Erstvorstellung (Schmerzen, Malnutrition, Cholestase/Ikterus, Duodenalstenose),

- relevante Nebendiagnosen (Diabetes, CKD, regelmäßiger Alkohol-/Nikotinkonsum: ja/nein/früher),
- akute Pankreatitis in Vorgeschichte (ja/nein),
- Endokrine Pankreasinsuffizienz (ja/nein), HbA1c (%), Insulin notwendig (ja/nein),
- Exokrine Pankreasinsuffizienz (ja/nein): Kreon notwendig (ja, nein), verminderte Elastase im Stuhl <200µg/g (ja/nein), Elastase im Stuhl, vermindertes Albumin im Serum <3,5 (ja/nein),
- Ätiologie der Pankreatitis (toxisch, autoimmun, hereditär, idiopathisch, anatomisch, biliär),
- hereditäres Gen
- Raucherstatus (ja/nein)
- Übermäßiger Alkoholkonsum (ja/nein)
- Initiale Bildgebung (signifikante (>50%) Stenose, Dilatation, Konkrement, Fistel, Pseudozyste, Kalzifizierung, WON, Pankreas Divisum),
- Schmerzintensität vor der ersten endoskopischen Intervention (mild, moderat, stark)
- Durchgeführte Maßnahmen bei der ersten endoskopischen Therapie (Papillotomie, Dilatation/Bougierung, Steinextraktion, elektrohydraulische Lithotripsie, Laser Lithotripsie, Zystendrainage, WON Drainage, Stenteinlage, ESWL),
- Anzahl und Durchmesser (7-8,5-10F) der Stents je Intervention,
- technisch erfolgreiche Intervention (ja, nein),
- klinisch erfolgreiche Intervention: zumindest 50% Schmerzreduktion oder besser (wurde erst nach Abklingen einer eventuell auftretenden post-ERCP-Pankreatitis beurteilt) (ja, nein),
- Komplikationen der Intervention (post-ERCP-Pankreatitis, Perforation, Infektion, Blutung, Stentmigration),
- Verlaufsparemeter nach 3 Monaten, 1 Jahr, 2 Jahren, 3 Jahren und 5 Jahren: Schmerzsymptomatik (weg, besser, gleich, schlechter), exokrine Insuffizienz (ja/nein), verminderte Elastase im Stuhl <200µg/g (ja, nein), Elastase im Stuhl, endokrine Insuffizienz (ja/nein), HbA1c (%), Insulin notwendig (ja/nein)
- Anzahl der ERCPs insgesamt
- Anzahl der 12-monatigen Stentingprogramme,
- Tatsächliche Dauer eines Stentingprogrammes (Monate)
- derzeit Stent in situ (ja/nein),
- OP-Datum, Jahre seit Beginn der endoskopischen Therapie
- Operationsart (PPPD, totale Pankreatektomie, Pankreaslinksresektion, totale Duodenopankreatektomie),
- Grund für OP
- OP-technisch erfolgreich (je/nein)
- Komplikationen nach OP
- Endoskopie nach OP benötigt (ja/nein)
- Malignom (welches und wie viele Monate seit Beginn der endoskopischen Therapie),
- Letzter Kontakt (Datum), Follow-up Dauer (Jahre)
- Todesursache
- Vitalstatus Patient (lebt, verstorben)

## 9.5. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte in Microsoft Excel. Es wurden Standardverfahren der deskriptiven Statistik angewendet. Mittelwert, Median und Standardabweichung wurden für quantitative Daten berechnet. Kategorische Daten wurden mit absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt.

Zur besseren Darstellbarkeit der Daten wurden bei Bedarf Grafiken und Tabellen erstellt.

## 9.6. Ethische Erwägungen

Jeder Studienteilnehmer erhielt eine fortlaufende Patientenreferenznummer zur Pseudonymisierung. Die originale Patientenliste wird in schriftlicher Form und passwortgeschützt im Studienzentrum des OKL Barmherzige Schwestern aufbewahrt und ist nur für Berechtigte zugänglich. Die Teilnahme der Patienten an dieser Studie birgt aufgrund der retrospektiven Analyse von bereits bestehenden Daten keine Risiken. Die Auswertung der Daten soll einerseits zur Qualitätssicherung und andererseits zur Gewinnung neuer Erkenntnisse beitragen.

Vor Durchführung der Studie wurde ein Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der JKU eingeholt.

## 9.7. Ergebnisse

### 9.7.1. Patientencharakteristika

Für diese retrospektive Datenanalyse wurde das Krankenhausinformationssystem SAP des Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern und Elisabethinen mithilfe eines Suchfilters im Zeitraum von 01.01.2006 und dem 30.06.2024 hinsichtlich der festgelegten Einschlusskriterien untersucht. Insgesamt konnten 330 Patientinnen und Patienten identifiziert werden. Nach anschließender Prüfung auf sämtlicher Ausschlusskriterien verblieben 180 Patienten, die in die Auswertung eingeschlossen wurden und die analytische Grundgesamtheit dieser Studie bilden. Das untersuchte Kollektiv umfasst 67 (37,2%) weibliche und 113 (62,8%) männliche Patienten. Das Alter zum Zeitpunkt der ersten Endoskopie lag bei allen untersuchten Patienten zwischen 14,9 und 86,9 Jahren (Mittelwert  $55,3 \pm 13,9$  Jahre), bei den Frauen zwischen 14,9 und 86,9 Jahren (Mittelwert  $56,2 \pm 16,9$  Jahre) und bei den Männern zwischen 20,1 und 84,6 Jahren (Mittelwert  $54,7 \pm 11,9$  Jahre.)

Patientencharakteristika	Gesamtzahl der Studienteilnehme (n=180)
- Geschlecht	
Frauen, n (%)	67, (37,2%)
Männer, n (%)	113, (62,8%)
- Alter	
Gesamt (Mittelwert $\pm$ SD)	55,3 $\pm$ 13,9 Jahre
Frauen (Mittelwert $\pm$ SD)	56,2 $\pm$ 16,9 Jahre
Männer (Mittelwert $\pm$ SD)	54,7 $\pm$ 11,9 Jahre

**Tabelle 8:** Patientencharakteristika

### 9.7.2. Ätiologie der chronischen Pankreatitis

Die Ursachen der chronischen Pankreatitis wurden in der untersuchten Grundgesamtheit der Patienten systematisch erfasst und den Kategorien toxische, anatomische, biliäre, autoimmune, hereditäre bzw. genetische und idiopathische Genese zugeordnet. Die Zuordnung erfolgte anhand der klinischen Anamnese, laborchemischer Parameter, bildgebender Befunde sowie, sofern vorhanden, genetischer und immunologischer Untersuchungen.

Bei n = 102 Patienten lag eine toxische Genese vor, entsprechend 56,7% der untersuchten Population. Diese Gruppe besteht aus Patienten mit chronischem Alkoholabusus, chronischem Nikotinkonsum, sowie weiterer toxischer Noxen, sofern sie dokumentiert wurden.

Eine anatomische Genese wurde bei n = 26 Patienten identifiziert (14,4%). Hierzu zählen strukturelle Anomalien des Pankreas bzw. des Pankreasgangsystems, wie beispielsweise bei einem Pankreas divisum.

Bei n = 6 Patienten, entsprechend 3,3% der Grundgesamtheit war die chronische Pankreatitis biliärer Genese. Diese wurde bei nachgewiesener Gallenwegspathologie mit rezidivierender Cholelithiasis oder biliärer Obstuktion angenommen.

Eine autoimmune Genese fand sich bei n = 3 Patienten, dies entspricht einem Anteil von 1,7%. Die Diagnose wurde anhand etablierter Kriterien gestellt, einschließlich Serologie, charakteristischer bildgebender Befunde, Histologie und dem klinischen Ansprechen auf eine Glukokortikoidtherapie.

Eine hereditäre chronische Pankreatitis wurde bei n = 5 Patienten identifiziert, was 2,8% der Grundgesamtheit entspricht. Die Diagnose basiert auf einer positiven Familienanamnese und/oder dem Nachweis pathogener genetischer Mutationen. Einmal lag eine PRSS1 Mutation, einmal eine SPINK1 Mutation und einmal eine MEN1 Mutation vor, in den anderen beiden Fällen konnte kein Gen identifiziert werden.

Eine idiopathische chronische Pankreatitis wurde bei n = 38 Patienten klassifiziert (21,1%). Hierzu zählen Patienten, bei denen trotz umfassender Diagnostik keine eindeutige ätiologische Zuordnung möglich war oder diese nicht dokumentiert wurde.

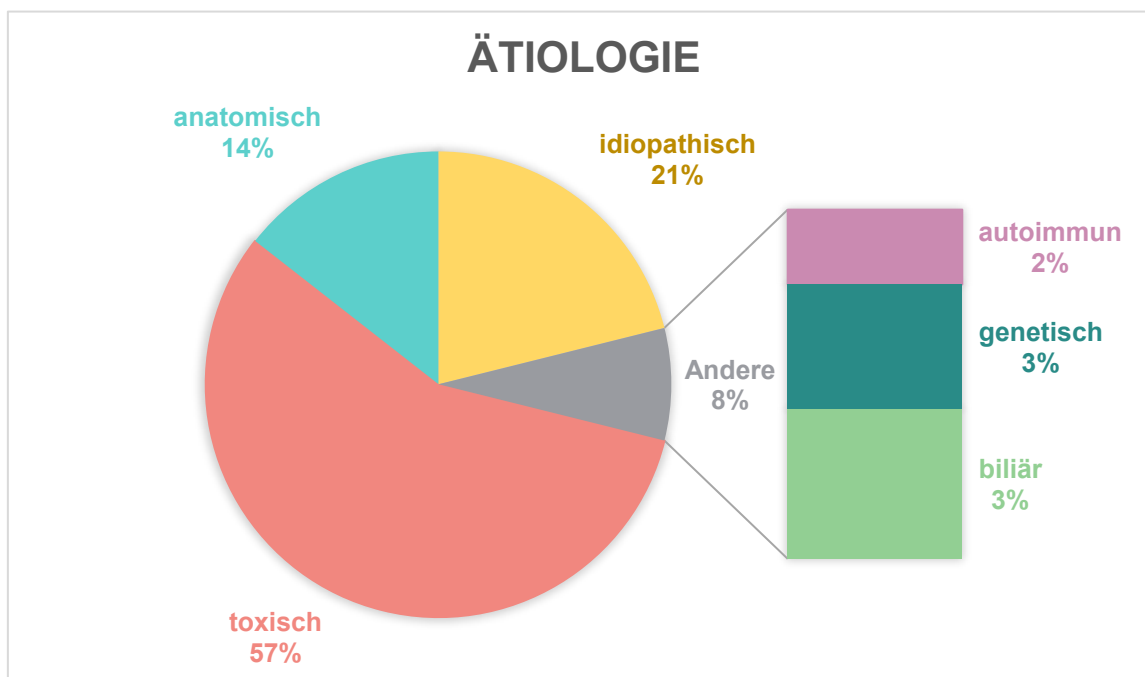


Abbildung 1: Ätiologie der chronischen Pankreatitis (n=180)

### 9.7.3. Exokrine und endokrine Insuffizienz bei Erstkontakt

Zum Zeitpunkt des Erstkontakts wurde das Auftreten einer exokrinen sowie einer endokrinen Pankreasinsuffizienz dokumentiert. Die Auswertung wurde retrospektiv anhand der verfügbaren klinischen Dokumentation und laborchemischen Befunde durchgeführt.

Die exokrine Pankreasinsuffizienz wurde als dichotome Variable (ja/nein) dokumentiert und war bei n= 98 Patienten nachweisbar, was 54,4% der untersuchten Grundgesamtheit entspricht. Bei all diesen Patienten lag bereits beim Erstkontakt die Indikation für eine Enzymsubstitution mit Kreon vor. Ein quantitativer Messwert der Stuhlelastase lag nur bei einem Teilkollektiv (n = 55; 30,6%) vor, während bei den übrigen Patienten entweder nur eine qualitative Beurteilung dokumentiert war oder keine entsprechende Untersuchung durchgeführt wurde. Bei 34 der 98 Patienten (34,7%) mit exokriner Pankreasinsuffizienz lag ein quantitativer Messwert der Stuhlelastase vor. Der Mittelwert der Stuhlelastase lag dabei bei 79µg/g mit einer Standardabweichung von ± 38,3 µg/g.

Bei den Patienten ohne exokrine Insuffizienz wurde bei 21 von 82 (25,6%) die Stuhlelastase quantitativ festgestellt. Der Mittelwert der Stuhlelastase lag hierbei bei 406µg/g mit einer Standardabweichung von ± 98,7 µg/g.

Eine endokrine Pankreasinsuffizienz lag bei n = 85 Patienten bei Erstkontakts vor was einem Anteil von 47,2% des untersuchten Gesamtkollektives entspricht. Bei 23 Patienten davon (27,1%) war jedoch ein Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 schon vorab bekannt. Die Klassifikation erfolgte anhand anamnestischer Angaben, der dokumentierten Dauermedikation sowie dem HbA1c-Wert, sofern dieser vorhanden war. Der HbA1c Wert zum Zeitpunkt des Erstkontakt wurde jedoch lediglich bei 76 der 180 Patienten (42,2%) bestimmt.

Von den insgesamt 85 Patienten mit einer endokrinen Insuffizienz wurde bei 63 Patienten (74,1%) der HbA1c-Wert bestimmt. Dieser lag hierbei durchschnittlich bei 6,6% mit einer Standardabweichung von ± 1,4%. Eine Insulintherapie war bei 22 von 85 Patienten (25,9%) mit einer endokrinen Pankreasinsuffizienz erforderlich.

Bei den Patienten ohne endokrine Insuffizienz wurde bei 13 von 95 (13,7%) der HbA1c Wert bestimmt. In dieser Patientengruppe lag der Mittelwert des HbA1c bei 5,1% mit einer Standardabweichung von  $\pm 0,3\%$ .

#### **9.7.4. Pathomorphologischer Befund bei initialer Bildgebung**

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die initiale Bildgebung systematisch hinsichtlich pathomorphologischer Veränderungen ausgewertet. Erfasst wurden ein initialer Malignomhinweis, das Vorliegen einer signifikanten Stenose, der anatomische Bereich der Stenose, eine Dilatation des Pankreasgangsystems, das Vorhandensein von Konkrementen, Fistelbildungen, Pseudozysten, parenchymatöse Kalzifizierungen, das Vorliegen einer walled-off necrosis (WON) sowie anatomische Varianten in Form eines Pankreas divisum. Mehrere morphologische Auffälligkeiten konnten bei einzelnen Patienten gleichzeitig vorliegen und wurden entsprechend unabhängig voneinander erfasst.

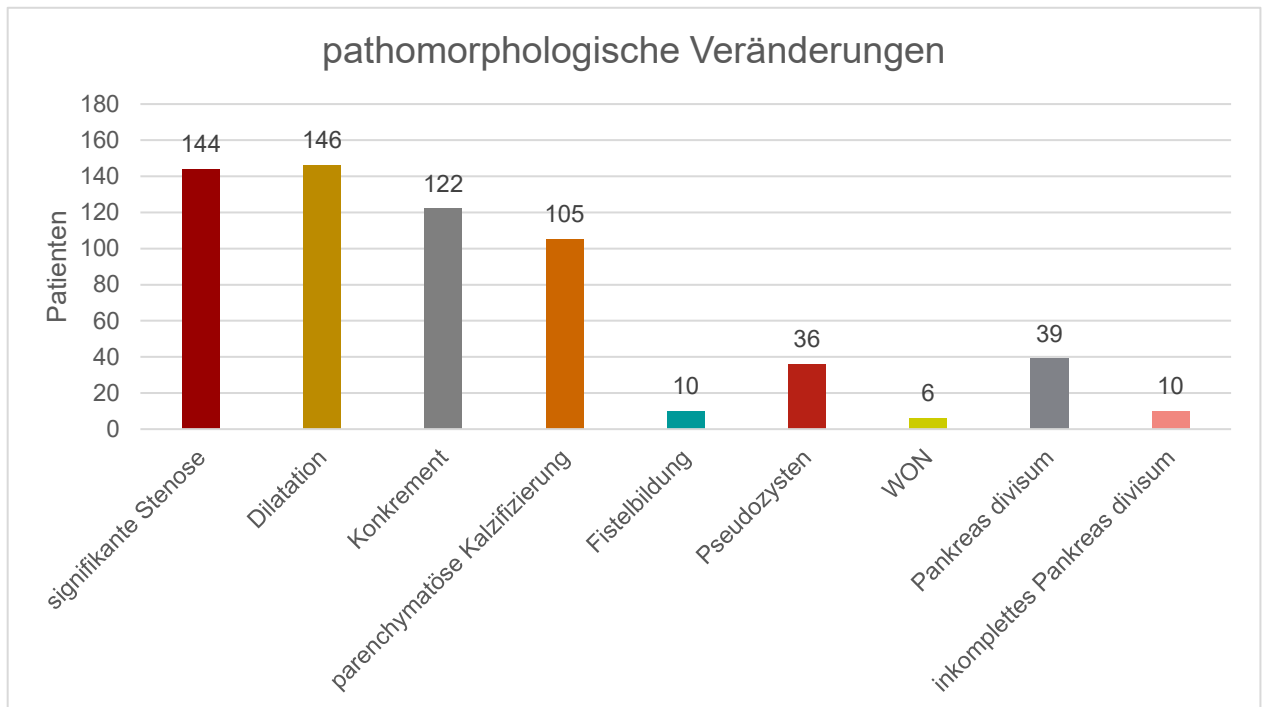
Initial konnte bei  $n = 11$  Patienten (6,1%) ein Hinweis auf ein Malignom nicht sicher ausgeschlossen werden. Die zugrunde liegenden bildmorphologischen Kriterien umfassten unter anderem fokale Raumforderungen und irreguläre Parenchymveränderungen. Bei vier dieser Patienten konnte im weiteren Verlauf ein Pankreaskarzinom bestätigt werden, was die klinische Relevanz der initialen Verdachtsbefunde unterstreicht. Insgesamt wurden vier der 11 Patienten operiert. Bei einem weiteren Patienten war eine Operation geplant, konnte jedoch aufgrund eines inoperablen Situs nicht durchgeführt werden.

Eine signifikante Stenose ( $>50\%$  des Lumens) des Ductus pancreaticus lag bei  $n = 144$  Patienten (80%) vor. Bei  $n = 91$  Patienten (50,6%) war der überwiegende Anteil der Stenose im Pankreaskopf lokalisiert. Bei  $n = 12$  Patienten (6,7%) lag der Hauptteil der Stenose im Pankreas Korpus. Nur bei einem (0,6%) der untersuchten Patienten wurde der überwiegende Anteil der Stenose im Kaudabereich beobachtet. Bei  $n = 31$  Patienten (17,2%) befand sich die Stenose sowohl im Caput als auch im Corpus bzw. an dessen Übergang und bei  $n = 3$  Patienten (1,7%) war eine oder mehrere Stenosen im Caput, Corpus sowie Kaudabereich. Bei  $n = 6$  Patienten (3,3%) war der anatomische Bereich der Stenose nicht dokumentiert.

Eine Dilatation des Pankreasgangsystems wurde bei  $n = 146$  (81,1%) der untersuchten Patienten nachgewiesen. Konkremente im Pankreasgangsystem fanden sich bei  $n = 122$  Patienten (67,8%), diese traten sowohl isoliert als auch in Kombination mit weiteren strukturellen Veränderungen auf. Kalzifizierungen des Pankreasparenchyms waren bei  $n = 105$  (58,3%) der Patienten nachweisbar.

In der initialen Bildgebung zeigten sich auch Komplikationen der chronischen Pankreatitis. Bei  $n = 36$  Patienten (20%) wurden Pseudozysten diagnostiziert. Fisteln traten nur selten auf und wurden bei  $n = 10$  (5,6%) der Fälle festgestellt. Eine walled-off necrosis (WON) trat bei  $n = 6$  Patienten (3,3%) auf.

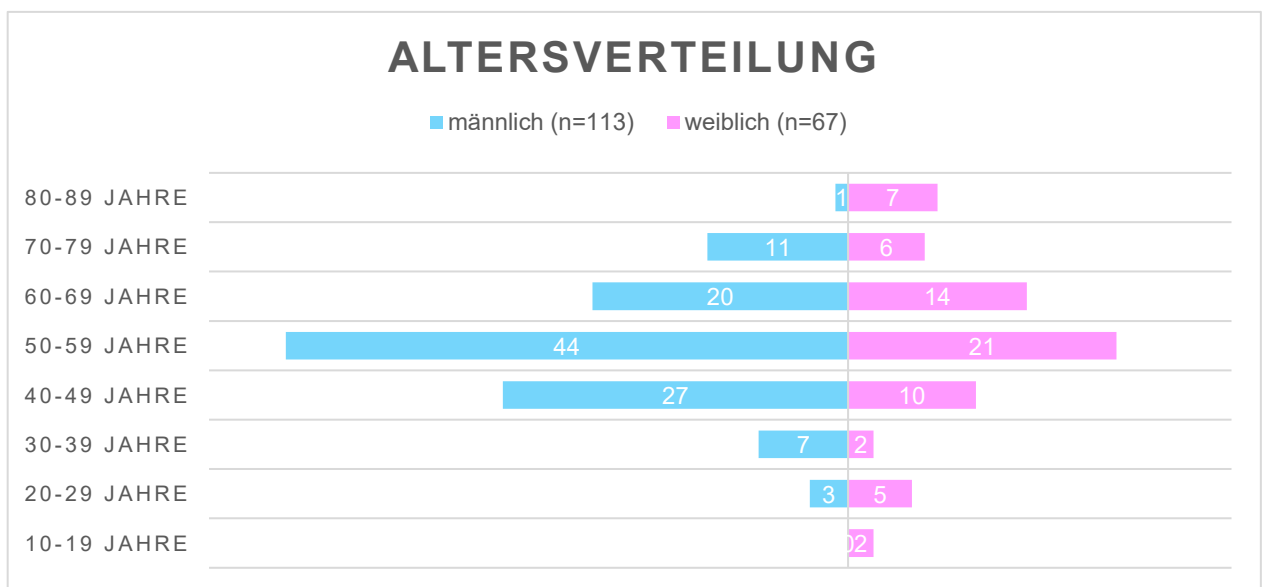
Hinsichtlich anatomischer Varianten wurde auf ein Pankreas divisum untersucht. Es erfolgte eine Kategorisierung in vorhanden, nicht vorhanden sowie inkomplettes Pankreas divisum. Die Verteilung zeigte sich wie folgt: ein Pankreas divisum bei  $n = 39$  Patienten (21,7%), ein inkomplettes Pankreas divisum bei  $n = 10$  Patienten (5,6%) und kein Pankreas divisum bei den verbleibenden  $n = 131$  Patienten (72,8%).



**Abbildung 2:** pathomorphologische Veränderungen in der initialen Bildgebung (n=180)

### 9.7.5. Beginn der endoskopischen Therapie

Die endoskopische Therapie stellte in dem untersuchten Kollektiv von 180 Patienten den initialen interventionellen Behandlungsansatz der chronischen Pankreatitis dar. Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt des interventionellen Therapiebeginns betrug bei den männlichen Patienten  $54,7 \pm 11,9$  Jahre und bei den weiblichen Patientinnen  $56,2 \pm 16,9$  Jahre. In Abbildung 3 ist die Altersverteilung grafisch dargestellt.



**Abbildung 3:** Altersverteilung bei der ersten Endoskopie

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von 01.01.2006 bis zum 30.06.2024. Von den insgesamt 180 eingeschlossenen Patienten erhielt der erste in die Studie aufgenommene Patient seine initiale endoskopische Intervention am 10.01.2006. Die erste Endoskopie der zuletzt eingeschlossenen Person erfolgte am 09.06.2023. Damit lagen sämtliche Erstinterventionen innerhalb des definierten Untersuchungszeitraums, der durch die Einschlusskriterien der Studie festgelegt wurde. Der Zeitpunkt der letzten eingeschlossenen initialen Endoskopie wurde so gewählt, dass für alle Patienten ein minimales Beobachtungsintervall von mindestens einem Jahr gewährleistet werden konnte.

Die Schmerzintensität zum Zeitpunkt der ersten endoskopischen Intervention wurde aus den anamnestisch erhobenen Daten herangezogen. Eine standardisierte Erfassung der Schmerzintensität mittels visueller Analogskala (VAS) erfolgte nur in Einzelfällen und konnte daher nicht systematisch ausgewertet werden. Bei n = 8 Patienten (4,4%) wurde der Schmerz als mild, bei n = 62 Patienten (34,4%) als moderat und bei n = 107 Patienten (59,4%) als stark angegeben. Bei n = 3 (1,7%) Patienten lagen hierzu jedoch keine Angaben vor. Auch Angaben zur Einnahme von Analgetika einschließlich Opiode, waren nur lückenhaft dokumentiert und erlaubten daher keine valide quantitative Analyse.

Eine endoskopische Intervention bei chronischer Pankreatitis ist als Eingriffskomplex zu verstehen, bei dem im Rahmen einer Sitzung häufig mehrere unterschiedliche endoskopische Maßnahmen kombiniert durchgeführt werden. Im Rahmen dieser Studie wurden bei der ersten endoskopischen Therapie die spezifischen interventionellen Maßnahmen systematisch erfasst. Analysiert wurden folgende Eingriffsarten: endoskopische Papillotomie, Dilatation bzw. Bougierung pankreatischer Gangstrikturen und Steinextraktionen aus dem Pankreasgang. Darüber hinaus wurden lithotriptische Verfahren wie ESWL (extrakorporale Stoßwellenlithotripsie), EHL (elektrohydraulische Lithotripsie) sowie Laserlithotripsie berücksichtigt. Auch endoskopische Zystendrainagen sowie Drainagen von WON (walled-off necrosis) wurden ausgewertet. Ein zentraler Bestandteil der endoskopischen Therapie der obstruktiven chronischen Pankreatitis stellt die Stenteinlage in den Pankreasgang dar. Diese wurde ebenfalls als eigene Kategorie analysiert. Es wurden sowohl die Anzahl der implantierten Stents pro Intervention und Patient als auch stentspezifische Charakteristika wie Durchmesser und Material erfasst. In der nachfolgenden Abbildung 4 sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen endoskopischen Maßnahmen dargestellt, die im Rahmen der initialen Endoskopie durchgeführt wurden. Die Auswertung erfolgte getrennt für jede Maßnahme, unabhängig davon, ob mehrere Interventionen innerhalb eines Eingriffskomplexes bei einem Patienten kombiniert angewendet wurden.

<b>Maßnahmen</b>	<b>Absolute Häufigkeit</b>	<b>Relative Häufigkeit</b>
<b>Papillotomie</b>	<b>141</b>	<b>78,3%</b>
<b>Dilatation/Bougierung</b>	<b>84</b>	<b>46,7%</b>
<b>Steinextraktion</b>	<b>48</b>	<b>26,7%</b>
<b>ESWL</b>	<b>33</b>	<b>18,3%</b>
<b>EHL</b>	<b>2</b>	<b>1,1%</b>
<b>LL</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>
<b>Zystendrainage</b>	<b>11</b>	<b>6,1%</b>
<b>WON-Drainage</b>	<b>2</b>	<b>1,1%</b>
<b>Stenteinlage</b>	<b>149</b>	<b>82,8%</b>

**Abbildung 4:** Maßnahmen im Rahmen der initialen Endoskopie

Wie aus Abbildung 4 hervorgeht, stellt die Stenteinlage in den Pankreasgang die häufigste Maßnahme im Rahmen der initialen endoskopischen Therapie dar. Insgesamt wurde bei n = 149 Patienten (82,8%) eine Stentimplantation vorgenommen. In der Mehrzahl der Fälle erfolgte die Anlage eines einzelnen Stents, was bei 124 Patienten (83,2%) dokumentiert wurde. Bei 12 Patienten (8,1%) wurden zwei Stents implantiert, während bei 13 Patienten (8,7%) drei Stents gleichzeitig eingesetzt wurden.

Hinsichtlich der Stentbeschaffenheit zeigte sich ein einheitliches Bild: sämtliche verwendeten Stents bestanden aus Kunststoff. Der Durchmesser der implantierten Stents variierte zwischen 5 und 10 French (Fr). Von den insgesamt 187 Stents hatten 19 (10,2%) einen Durchmesser von 5 Fr, 148 (79,1%) einen Durchmesser von 7 Fr und 20 (10,7%) einen Durchmesser von 10 Fr.

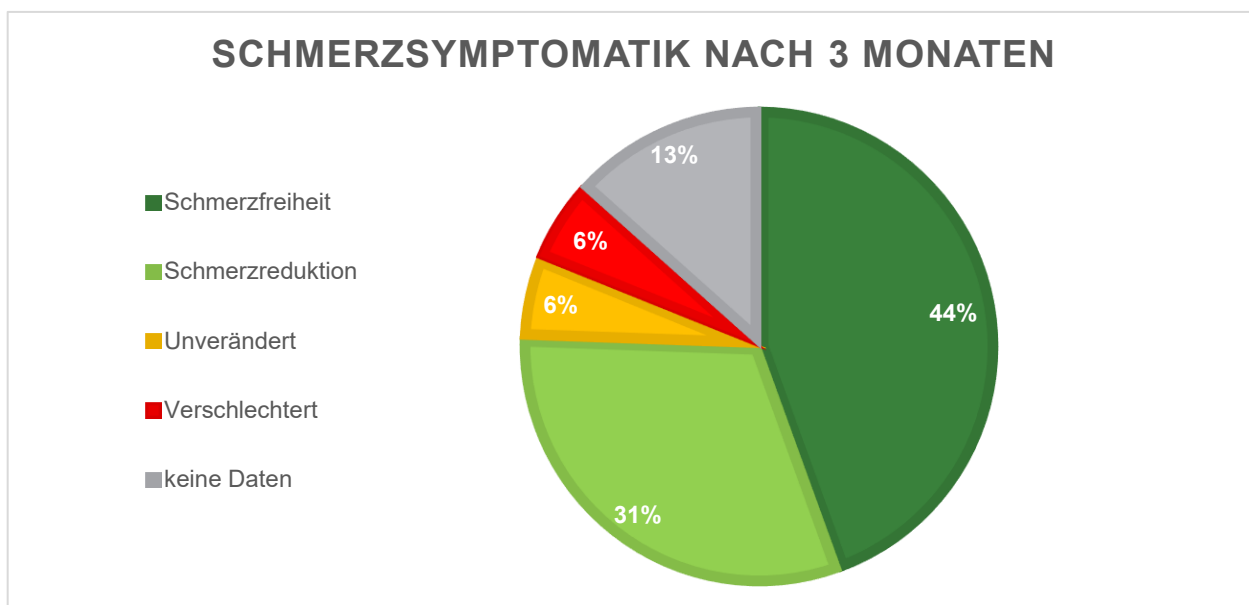
Im Rahmen der ersten endoskopischen Intervention wurde zusätzlich der technische Erfolg der Maßnahmen beurteilt. Die Intervention wurde bei 123 Patienten (68,3%) als technisch erfolgreich eingestuft, bei 32 Patienten (17,8%) als teilweise technisch erfolgreich und bei 25 Patienten (13,9%) als technisch nicht erfolgreich.

Neben dem technischen Erfolg wurden interventionsassoziierte Komplikationen systematisch erfasst. Dabei wurde zwischen Komplikationen, die unmittelbar während oder nach der endoskopischen Intervention auftraten, und solchen, die innerhalb eines Zeitraums von 30 Tagen nach dem Eingriff beobachtet und dokumentiert wurde, unterschieden. Während oder kurz nach der Intervention selbst, traten bei 18 Patienten (10%) Komplikationen auf. Hierzu zählten insbesondere postinterventionelle Pankreatitiden, die zumeist von milder Ausprägung waren. Innerhalb der ersten 30 Tage nach der Intervention wurden bei 4 Patienten (2,2%) Komplikationen dokumentiert, darunter dreimal Stentdislokationen und einmal eine Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt.

#### **9.7.6. Verlauf drei Monate nach Beginn der endoskopischen Therapie**

Die in dieser Studie untersuchte endoskopische Therapie der chronischen Pankreatitis zielt primär auf die Beseitigung der obstruktiven Komponente, insbesondere pankreatischer Gangstenosen und intraduktaler Konkremente, ab, um eine nachhaltige Reduktion der Schmerzsymptomatik bis hin zur Schmerzfreiheit zu erreichen. Im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzepts ist ein strukturiertes Stentingprogramm vorgesehen, das in der Regel über eine Dauer von zwölf Monaten durchgeführt wird. Dabei erfolgen Stentwechsel in regelmäßigen Abständen von mehreren Monaten (zumeist 3-4 Monate), abhängig vom klinischen Verlauf und den endoskopischen Befunden.

Zur Beurteilung des frühen Therapieansprechens wurden die klinischen und funktionellen Parameter drei Monate nach Beginn der endoskopischen Therapie analysiert. Im Fokus stand die Entwicklung der Schmerzsymptomatik. Dabei wurde erhoben, ob sich die Schmerzen im Vergleich zum Ausgangsbefund gebessert, verschlechtert, vollständig zurückgebildet oder unverändert gezeigt hatten. Eine vollständige Schmerzfreiheit wurde bei 80 der 180 Patienten (44,4%) nach drei Monaten dokumentiert, eine Schmerzreduktion bei 56 Patienten (31,1%). Unveränderte Schmerzen bestanden bei 10 Patienten (5,6%), während eine Verschlechterung der Schmerzsymptomatik auch bei 10 Patienten (5,6%) beobachtet wurde. Bei 24 Patienten (13,3%) lagen drei Monate nach Beginn der endoskopischen Therapie keine Daten vor.



**Abbildung 5:** Schmerzsymptomatik 3 Monate nach endoskopischem Therapiebeginn (n=180)

Darüber hinaus wurde das Vorliegen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz drei Monate nach Therapiebeginn erfasst. Eine exokrine Insuffizienz war bei 94 Patienten (52,2%) dokumentiert während bei 62 Patienten (34,4%) keine Hinweise auf eine exokrine Funktionsstörung bestanden. Bei 24 Patienten (13,3%) lagen zum Zeitpunkt nach drei Monaten keine Daten vor. Die pankreatische Elastase im Stuhl wurde bei 23 Patienten (12,8%) gemessen. Davon wiesen 18 (78,3%) einen verminderten Wert auf (Stuhlelastase <200 µg/g), während bei den anderen 5 Patienten (21,7%) die Stuhlelastase im Normbereich lag. Der Mittelwert der Stuhlelastase bei den Patienten mit erniedrigten und damit pathologischen Elastasewerten betrug 94,4µg/g, bei einer Standardabweichung von ± 59,6 µg/g.

Eine endokrine Pankreasinsuffizienz lag 3 Monate nach Endoskopiebeginn bei 66 Patienten (36,7%) vor, 90 Patienten (50%) wiesen keine endokrine Insuffizienz auf und bei den verbleibenden 24 Patienten (13,3%) liegen keine Daten vor. Der HbA1c Wert wurde bei 48 Patienten (26,7%) bestimmt. Von den 66 Patienten mit endokriner Insuffizienz lag bei 43 Patienten (65,2%) ein HbA1c Wert vor mit einem Mittelwert von 6,6% und einer Standardabweichung von ± 1,1%. Eine Insulintherapie war bei 23 der 66 Patienten (34,8%) indiziert.

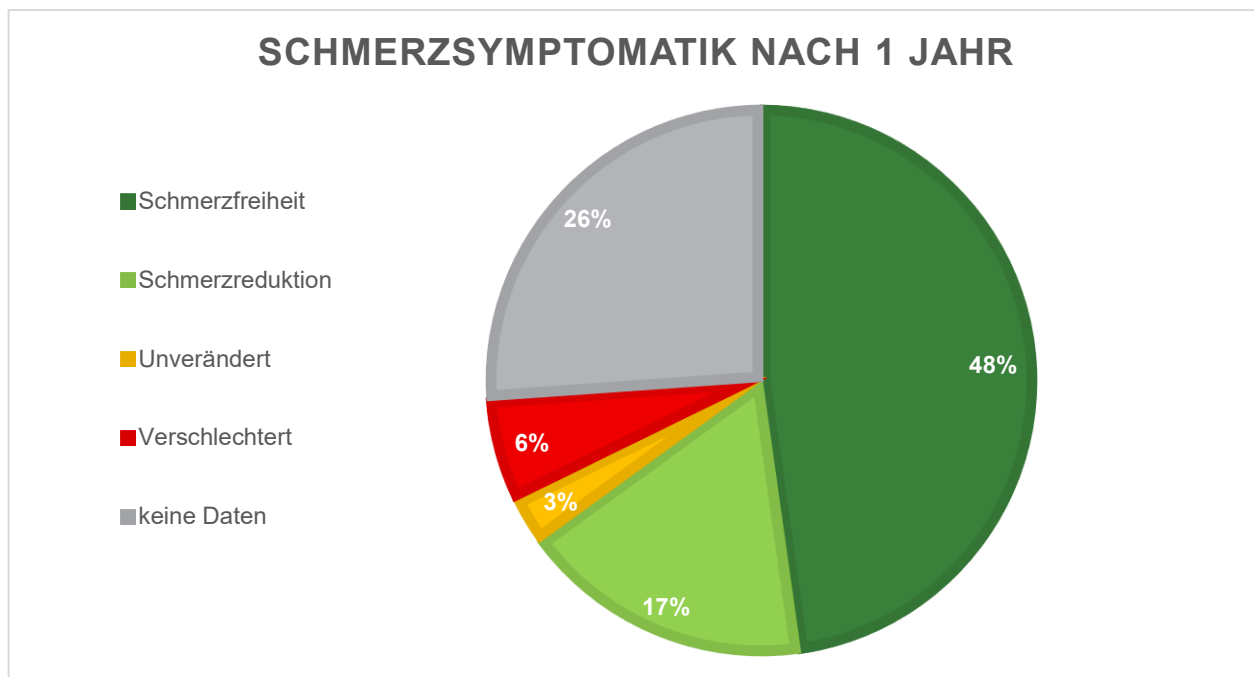
Bei den Patienten ohne endokrine Insuffizienz wurde bei 5 von 90 Patienten (5,6%) der HbA1c Wert bestimmt. In dieser Patientengruppe lag der Mittelwert des HbA1c bei 5,2% mit einer Standardabweichung von ± 0,2%.

#### **9.7.7. Verlauf ein Jahr nach Beginn der endoskopischen Therapie**

Zur Beurteilung des mittelfristigen Therapieerfolgs wurden die Parameter ein Jahr nach der initialen endoskopischen Therapie der chronischen Pankreatitis analysiert. Analog zur Auswertung nach drei Monaten lag der Fokus auf der Entwicklung der Schmerzsymptomatik sowie auf Veränderungen der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion.

Die Schmerzsymptomatik ein Jahr nach Therapiebeginn wurde im Vergleich zum Ausgangsbefund bewertet. Eine anhaltende Besserung der Schmerzen wurde bei 31 Patienten (17,2%) dokumentiert, während bei 86 Patienten (47,8%) eine vollständige Schmerzfreiheit

bestand. Unveränderte Schmerzen wurden bei 5 Patienten (2,8%) dokumentiert und eine erneute oder persistierende Verschlechterung der Schmerzsymptomatik bei 11 Patienten (6,1%). Bei 47 Patienten (26,1%) lagen ein Jahr nach Therapiebeginn keine Angaben zur Schmerzintensität vor.



**Abbildung 6:** Schmerzsymptomatik 1 Jahr nach endoskopischem Therapiebeginn (n=180)

Hinsichtlich der exokrinen Pankreasfunktion zeigte sich ein Jahr nach Beginn der endoskopischen Therapie bei 86 Patienten (47,8%) eine exokrine Insuffizienz, während bei 46 Patienten (25,6%) kein Hinweis auf eine exokrine Funktionsstörung bestand. Bei 48 Patienten (26,7%) lagen zu diesem Zeitpunkt keine Daten vor. Insgesamt wurde die Stuhlelastase bei 16 Patienten bestimmt, davon war bei 9 Patienten (56,3%) die gemessene Stuhlelastase unterhalb des definierten Grenzwertes. In diesem Kollektiv lag der Mittelwert der Elastase im Stuhl bei 89 µg/g mit einer Standardabweichung von ± 68 µg/g.

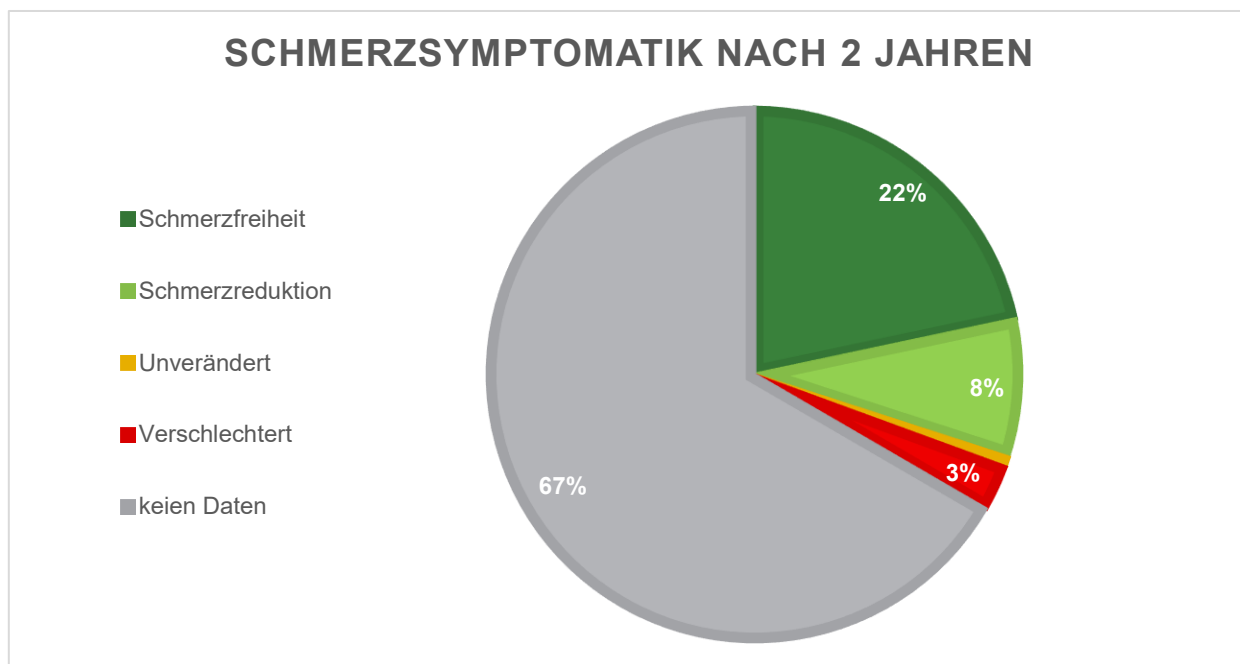
Ein Jahr nach Therapiebeginn war bei 58 Patienten (32,2%) eine endokrine Insuffizienz bekannt oder neu aufgetreten. Bei 75 Patienten (41,7%) gab es keinen Hinweis auf eine endokrine Funktionseinschränkung und bei den verbleibenden 47 Patienten (26,1%) lagen zu diesem Zeitpunkt keine Daten vor. Unter den 58 Patienten mit insuffizienter endokriner Pankreasfunktion war bei 37 Patienten (63,8%) der HbA1c-Wert dokumentiert und lag durchschnittlich bei 6,9% mit einer Standardabweichung von ± 1,4%. Eine Insulintherapie war bei 19 Patienten (10,6%) erforderlich.

Im Kollektiv mit normaler endokriner Pankreasfunktion war bei 6 von 75 Patienten (8%) der HbA1c dokumentiert, dieser lag im Mittel bei 5,3% mit einer Standardabweichung von ± 0,1%.

### 9.7.8. Verlauf zwei Jahre nach Beginn der endoskopischen Therapie

Analog zu den früheren Untersuchungszeitpunkten wurde auch zwei Jahre nach Initiierung der endoskopischen Therapie die Entwicklung der Schmerzsymptomatik sowie die exokrine und endokrine Pankreasfunktion analysiert.

Zwei Jahre nach Therapiebeginn berichten 39 Patienten (21,7%) über eine vollständige Schmerzfremheit. 15 Patienten (8,3%) geben eine anhaltende Besserung der Schmerzen an und ein Patient berichtet über eine unveränderte Schmerzsymptomatik. Eine erneute oder persistierende Verschlechterung der Schmerzsymptomatik wurde bei 5 Patienten (2,8%) dokumentiert. Für 120 Patienten (66,7%) lagen zu diesem Zeitpunkt keine Angaben hinsichtlich der Schmerzsymptomatik vor.



**Abbildung 7:** Schmerzsymptomatik 2 Jahre nach endoskopischem Therapiebeginn (n=180)

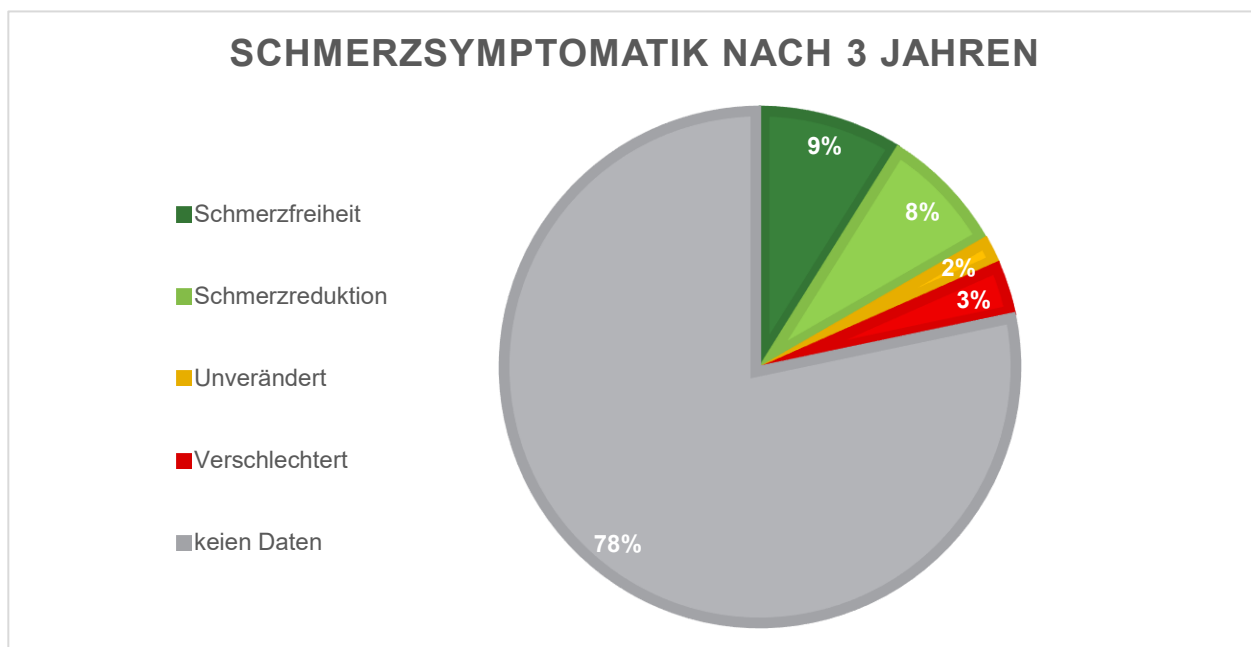
Im Hinblick auf die exokrine Pankreasfunktion zeigte sich zwei Jahre nach Beginn der endoskopischen Therapie bei 46 Patienten (25,6%) eine exokrine Insuffizienz. Bei 14 Patienten (7,8%) ergab sich kein Hinweis auf eine eingeschränkte exokrine Pankreasfunktion und bei den verbleibenden 120 Patienten (66,7%) gibt es keine dokumentierten Werte zu diesem Zeitpunkt. Die Stuhlelastase wurde bei 7 Patienten (3,9%) bestimmt und war bei 4 Patienten davon pathologisch vermindert. Im Mittel lagen die gemessenen Stuhlelastase Werte die den Grenzwert von 200 µg/g unterschritten bei 76,8µg/g mit einer Standardabweichung von ± 79,8 µg/g.

Eine endokrine Insuffizienz war zwei Jahre nach Therapiebeginn bei 34 Patienten (18,9%) bekannt. Bei 26 Patienten (14,4%) war keine Einschränkung der endokrinen Pankreasfunktion dokumentiert und bei den verbleibenden 120 Patienten (66,7%) lagen keine Daten vor. Der HbA1c Wert wurde bei 26 Patienten (14,4%) bestimmt. Von den 34 Patienten mit endokriner Insuffizienz lag bei 24 Patienten der HbA1c Wert vor. Dieser betrug im Durchschnitt 6,9% mit einer Standardabweichung von ± 1,4%. Eine Insulintherapie war bei 13 Patienten (7,2%) erforderlich. Im Patientenkollektiv mit normaler endokriner Funktion wurde der HbA1c-Wert bei 2 Patienten bestimmt und lag bei 5,2% und bei 5%.

### 9.7.9. Verlauf drei Jahre nach Beginn der endoskopischen Therapie

Zur Beurteilung des langfristigen Therapieeffekts wurden drei Jahre nach Einleitung der endoskopischen Therapie die dokumentierten Parameter analysiert. Die Schmerzsymptomatik drei Jahre nach Therapiebeginn wurde von 16 Patienten (8,9%) als vollständige Schmerzfremheit

angegeben. Eine anhaltende Reduktion der Schmerzen wurde bei 14 Patienten (7,8%) festgestellt. Bei 3 Patienten (1,7%) zeigte sich eine unveränderte Schmerzsymptomatik, und bei 6 Patienten (3,3%) wurde eine erneute oder persistierende Zunahme der Schmerzen dokumentiert. Für 141 Patienten (78,3%) lagen drei Jahre nach Therapiebeginn keine Angaben zur Schmerzsymptomatik vor.



**Abbildung 8:** Schmerzsymptomatik 3 Jahre nach endoskopischem Therapiebeginn (n=180)

Bezüglich der exokrinen Pankreasfunktion wurde drei Jahre nach Beginn der endoskopischen Therapie bei 29 Patienten (16,1%) eine exokrine Insuffizienz festgestellt. Bei 11 Patienten (6,1%) zeigte sich weiterhin eine ausreichende exokrine Pankreasfunktion und zu den verbleibenden 140 Patienten (77,8%) lagen zu diesem Zeitpunkt keine Daten vor. Die Stuhlelastase wurde insgesamt bei 6 Patienten (3,3%) bestimmt und war bei 2 davon (33,3%) pathologisch erniedrigt. Die erniedrigten Elastasewerten betragen 15 und 175,4µg/g.

Eine endokrine Insuffizienz war drei Jahre nach Therapiebeginn bei 23 Patienten (12,8%) bekannt oder neu diagnostiziert. Bei 17 Patienten (9,4%) erwies sich die Pankreasfunktion zu diesem Zeitpunkt als normal und bei den verbleibenden 140 Patienten (77,8%) lagen keine Daten vor. HbA1c-Werte waren bei 14 Patienten (7,8%) verfügbar. Der durchschnittliche HbA1c Wert im Kollektiv der Patienten mit eingeschränkter endokriner Pankreasfunktion lag bei 6,3% mit einer Standardabweichung von  $\pm 0,6\%$ . Eine Insulintherapie war bei 8 Patienten (4,4%) erforderlich.

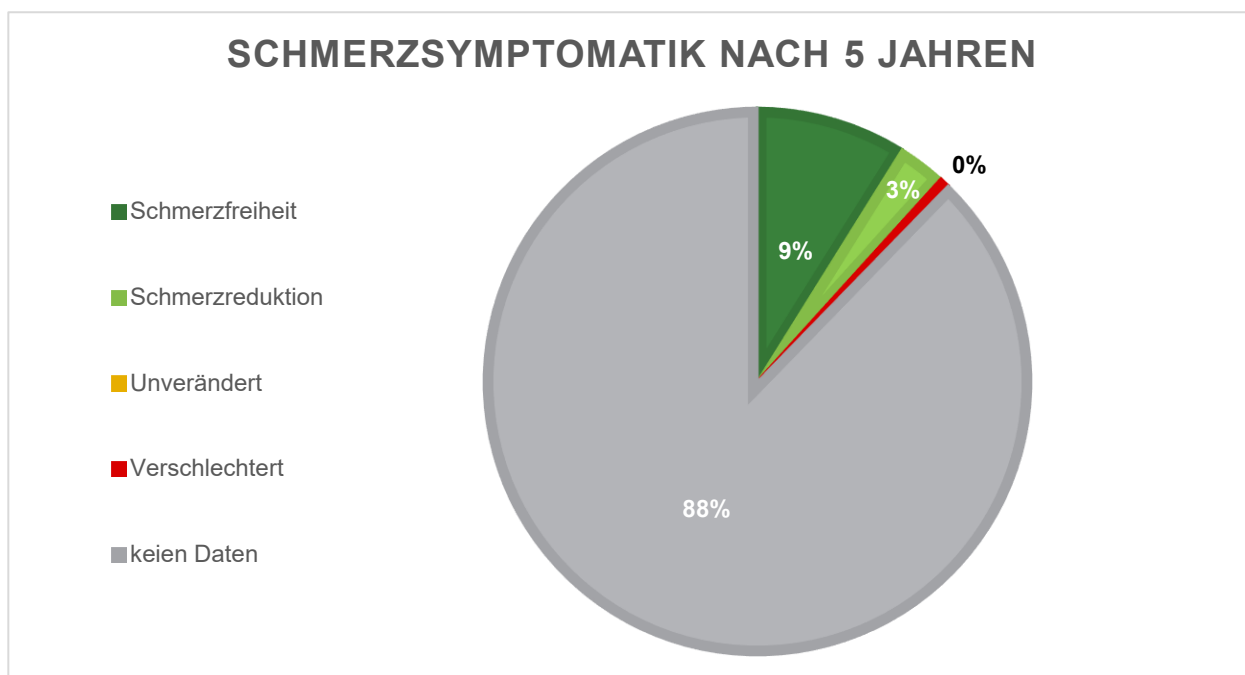
Bei den Patienten ohne endokrine Insuffizienz wurde bei 3 von 17 (17,6%) der HbA1c Wert bestimmt. In dieser Patientengruppe lag der HbA1c bei 5,3%, 5,3% und 5,4%.

#### 9.7.10. Verlauf fünf Jahre nach Beginn der endoskopischen Therapie

Fünf Jahre nach Initiierung der endoskopischen Therapie wurden die Verlaufsdaten erneut erhoben und analysiert. Zu diesem Zeitpunkt standen jedoch von den eingeschlossenen 180 Patienten nur noch eingeschränkt Daten zur Verfügung, da ein Teil der Patienten noch nicht über einen ausreichend langen Nachbeobachtungszeitraum verfügte, zwischenzeitlich verstorben war,

im Verlauf operativ versorgt wurde oder keine regelmäßigen Kontrolluntersuchungen beziehungsweise Nachsorgetermine wahrnahm.

Während 16 Patienten (8,9%) eine vollständige Schmerzfreiheit angeben, wurde bei 5 Patienten (2,8%) eine anhaltende Besserung der Schmerzen dokumentiert. 1 Patient (0,6%) gab eine erneute oder persistierende Schmerzverschlechterung an. Zu den restlichen 158 Patienten (87,8%) gibt es keine Daten.



**Abbildung 9:** Schmerzsymptomatik 5 Jahre nach endoskopischem Therapiebeginn (n=180)

Hinsichtlich der exokrinen Pankreasfunktion zeigte sich fünf Jahre nach Beginn der endoskopischen Therapie bei 14 Patienten (7,8%) eine exokrine Insuffizienz. 8 Patienten (4,4%) wiesen eine ausreichende exokrine Pankreasfunktion auf und zu den verbleibenden 158 Patienten (87,8%) liegen keine Daten vor. Die Stuhlelastase wurde bei 2 Patienten (1,1%) gemessen und erwies sich bei einem Patienten davon mit 15µg/g pathologisch vermindert.

Auch die endokrine Pankreasfunktion wurde, soweit dokumentiert, im Langzeitverlauf erfasst. Eine endokrine Insuffizienz war fünf Jahre nach Therapiebeginn bei 13 Patienten (7,2%) bekannt. Bei 9 Patienten (5%) lag eine normale endokrine Pankreasfunktion vor und bei den verbleibenden 158 Patienten (87,8%) liegen keine Daten vor. Der HbA1c Wert wurde bei 8 Patienten (4,4%) mit endokriner Insuffizienz bestimmt und betrug im Mittel 6,9% mit einer Standardabweichung von  $\pm 1,3\%$ . Eine Insulintherapie war bei 7 Patienten (3,9%) notwendig.

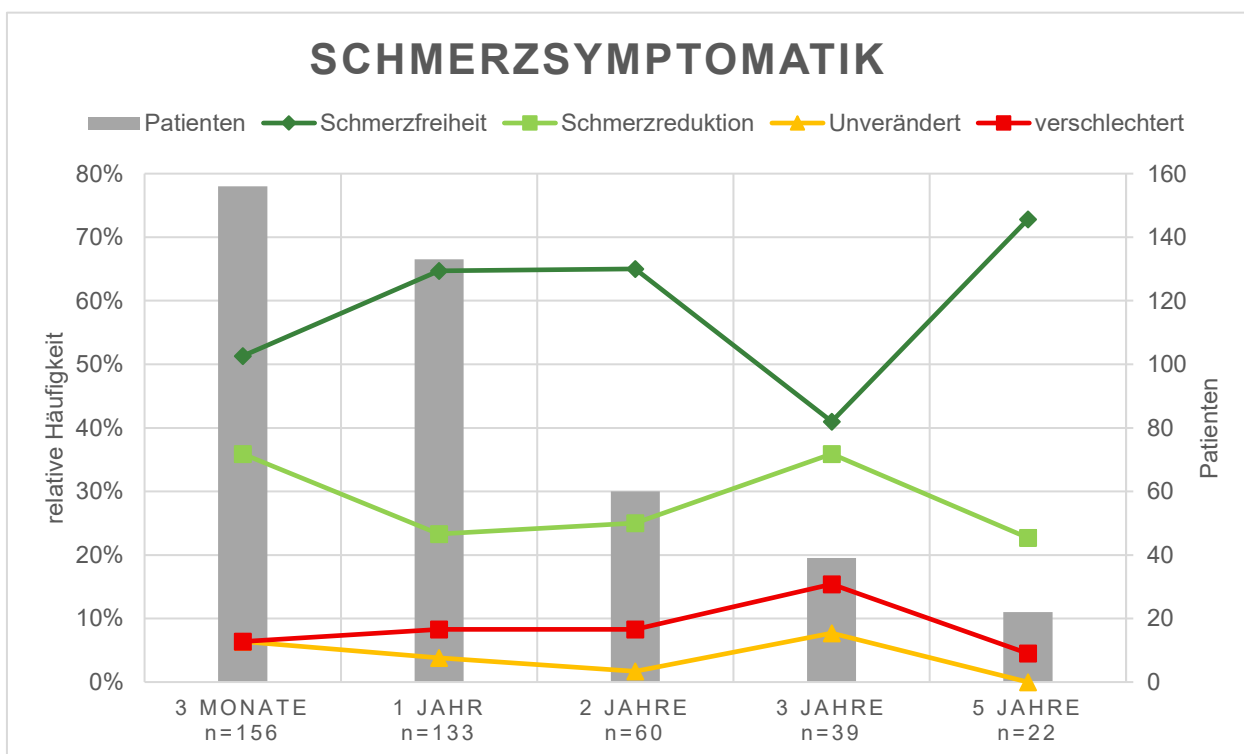
#### 9.7.11. Zusammenfassende Analyse des Verlaufs von 3 Monaten bis 5 Jahre

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse zur Schmerzsymptomatik sowie zur exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion im Verlauf von 3 Monaten bis 5 Jahren zusammenfassend dargestellt. Ziel dieser Gesamtauswertung ist es, die zeitliche Entwicklungen der klinischen Parameter über die verschiedenen Nachuntersuchungszeitpunkte hinweg vergleichbar darzustellen.

Im Gegensatz zu den vorangegangenen Kapiteln, in denen die absoluten Zahlen sowie die relative Häufigkeit bezogen auf die ursprüngliche Gesamtkohorte (n=180) dargestellt wurden, basiert die

Analyse in diesem Abschnitt ausschließlich auf Basis der jeweils eingeschlossenen Patienten mit vollständigen Angaben. Für jeden Follow-up-Zeitpunkt wurde die Grundgesamtheit als die Gesamtzahl der Studienteilnehmenden abzüglich jener Patienten definiert, für die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt keine auswertbaren Daten vorlagen, sodass die Berechnungen jeweils auf der tatsächlich verfügbaren Fallzahl basieren. Durch dieses Vorgehen wird der Einfluss der im Zeitverlauf abnehmenden Datenverfügbarkeit reduziert und eine verbesserte Vergleichbarkeit der relativen Anteile zwischen den einzelnen Zeitpunkten ermöglicht.

In Abbildung 10 ist die Schmerzsymptomatik zu allen Zeitpunkten eingeteilt in die vier Kategorien: Schmerzfreiheit, Schmerzreduktion, unveränderte Schmerzsituation und Verschlechterung als relative Häufigkeit bezogen auf die Anzahl der eingeschlossenen Patienten dargestellt. Die grauen Balken verdeutlichen dabei die Anzahl (n) der eingeschlossenen Patienten für den jeweiligen Zeitpunkt. Aus der grafischen Darstellung lässt sich auf den ersten Blick insgesamt ein stabiler bzw. positiver Trend zu einer höheren relativen Häufigkeit der Schmerzfreiheit sowie zu einer Abnahme der Verschlechterung der Schmerzsituation nach fünf Jahren ableiten. Diese Beobachtungen beziehen sich jedoch ausschließlich auf die jeweils verfügbare Teilkohorte. Die Interpretierbarkeit und Verallgemeinerung dieser Ergebnisse ist somit wesentlich durch die abnehmende Anzahl der eingeschlossenen Patienten eingeschränkt. Während nach 3 Monaten noch 156 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden konnten, standen nach fünf Jahren lediglich von 22 Patienten die Daten zur Verfügung. Die Gründe für den Rückgang der Fallzahl sind heterogen und umfassen unter anderem einen noch nicht ausreichenden Nachbeobachtungszeitraum, Mortalität, notwendige operative Eingriffe, oder ausbleibende Kontrollen beispielsweise bei Wechsel der betreuenden Einrichtung oder Beschwerdefreiheit.

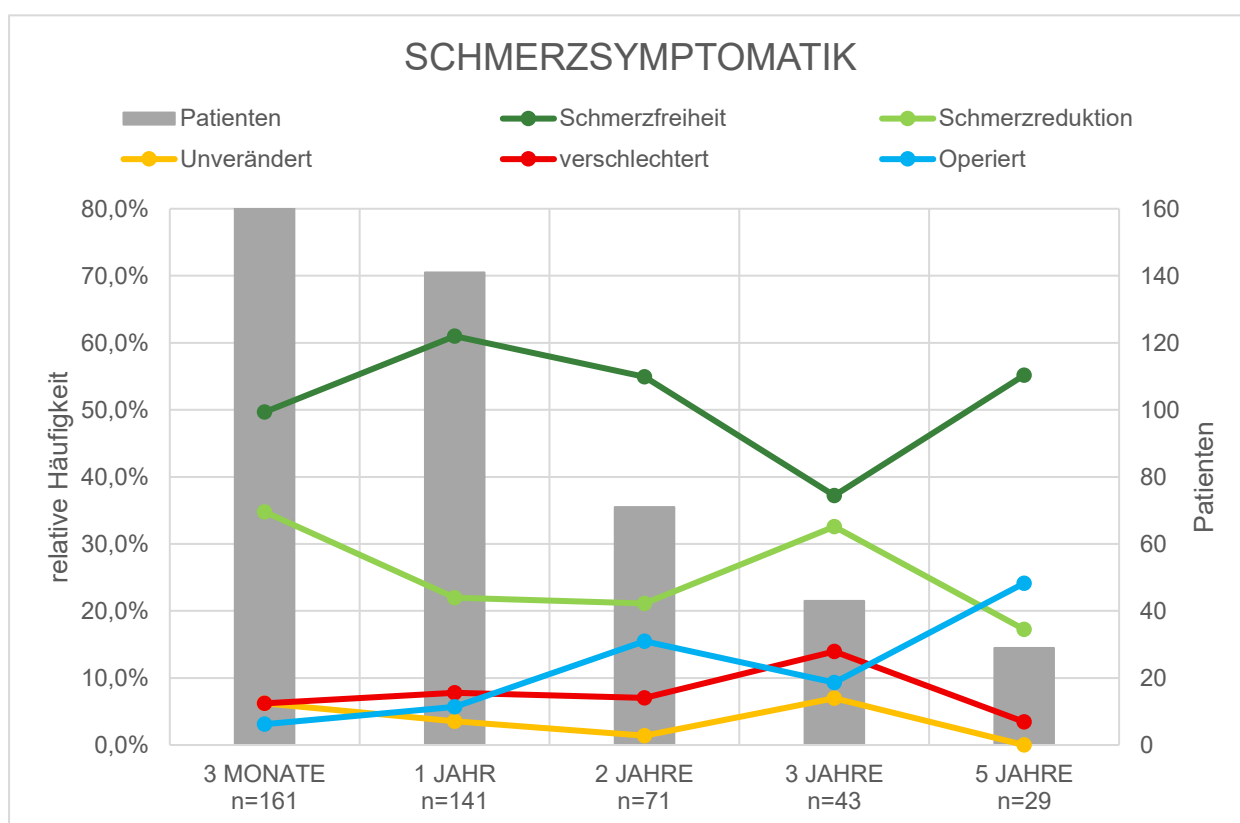


**Abbildung 10:** Schmerzsymptomatik im Verlauf zwischen 3 Monaten und 5 Jahren

Abbildung 11 zeigt eine erweiterte Analyse im Vergleich zur vorherigen Abbildung. Im Unterschied zur vorangegangenen Darstellung wurden hier zusätzlich jene Patienten berücksichtigt, die vom

vorhergehenden bis zum jeweiligen Follow-up-Zeitpunkt operativ versorgt wurden. Die Einbeziehung dieser Patientengruppe ist von besonderer Relevanz, da Schmerzen infolge eines Versagens der interventionellen Therapie die häufigste Indikation für einen operativen Eingriff darstellen.

Durch die Berücksichtigung der operierten Patienten vergrößert sich die zugrunde liegende Grundgesamtheit. Dies hat wiederum zur Folge, dass sich die relativen Anteile der untersuchten Endpunkte (Schmerzfreiheit, Schmerzreduktion, sowie unveränderte bzw. verschlechterte Schmerzsituation) verändern. So gaben beispielsweise in der Auswertung nach fünf Jahren ohne Einbezug der operierten Patienten 72,8% eine vollständige Schmerzfreiheit und 22,7% eine Schmerzreduktion an. Unter Berücksichtigung der vom vorhergehenden bis zum jeweiligen Follow-up operierten Patienten reduzieren sich diese Anteile auf 55,2% bzw. 17,2%.



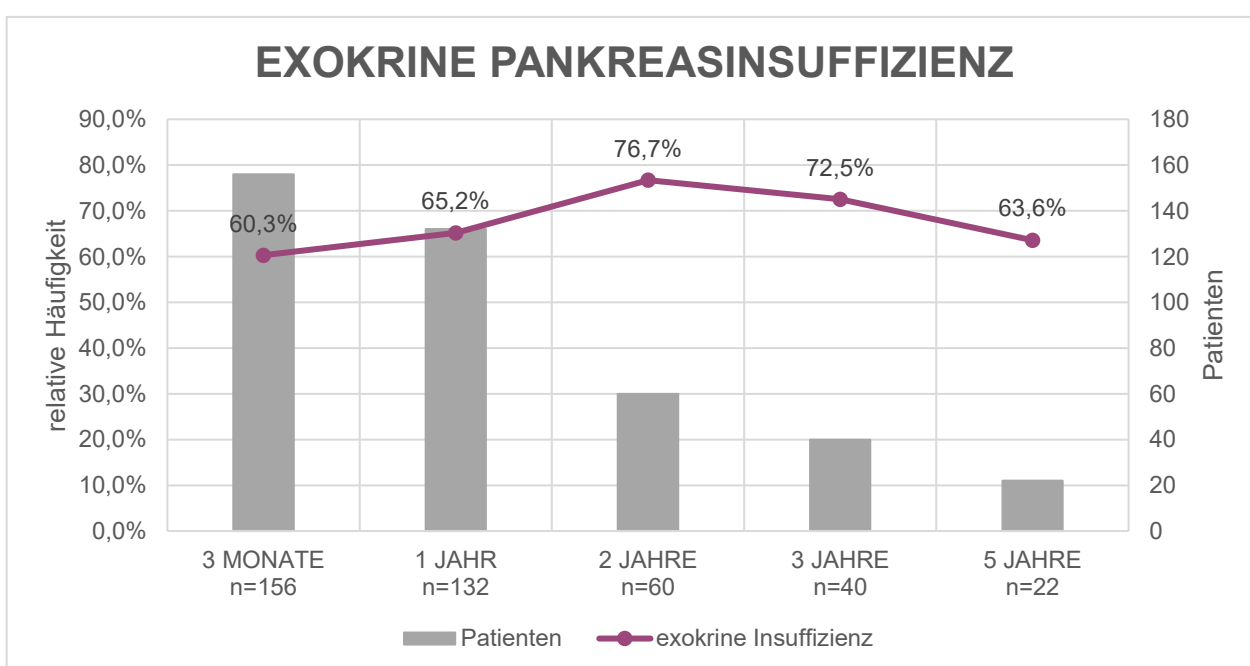
**Abbildung 11:** Schmerzsymptomatik im Verlauf zwischen 3 Monaten und 5 Jahren unter Berücksichtigung der operierten Patienten

Während die Abbildung 10 und 11 die Ergebnisse grafisch darstellen, sind in Tabelle 9 die relativen Häufigkeiten mit und ohne Berücksichtigung der operierten Patienten zu den jeweiligen Follow-up-Zeitpunkten detailliert aufgeführt und gegenübergestellt.

OHNE OP	3 MONATE	1 JAHR	2 JAHRE	3 JAHRE	5 JAHRE
Schmerzfreiheit	51,3%	64,7%	65,0%	41,0%	72,8%
Schmerzreduktion	35,9%	23,3%	25,0%	35,9%	22,7%
Unverändert	6,4%	3,8%	1,7%	7,7%	0,0%
Verschlechtert	6,4%	8,3%	8,3%	15,4%	4,5%
Operiert	-	-	-	-	-
Patienten (Anzahl)	156	133	60	39	22
MIT OP	3 MONATE	1 JAHR	2 JAHRE	3 JAHRE	5 JAHRE
Schmerzfreiheit	49,7%	61,0%	54,9%	37,2%	55,2%
Schmerzreduktion	34,8%	22,0%	21,1%	32,6%	17,2%
Unverändert	6,2%	3,5%	1,4%	7,0%	0,0%
verschlechtert	6,2%	7,8%	7,0%	14,0%	3,4%
Operiert	3,1%	5,7%	15,5%	9,3%	24,1%
Patienten (Anzahl)	161	141	71	43	29

**Tabelle 9:** Schmerzsymptomatik im Verlauf zwischen 3 Monaten und 5 Jahren mit und ohne Berücksichtigung der operierten Patienten

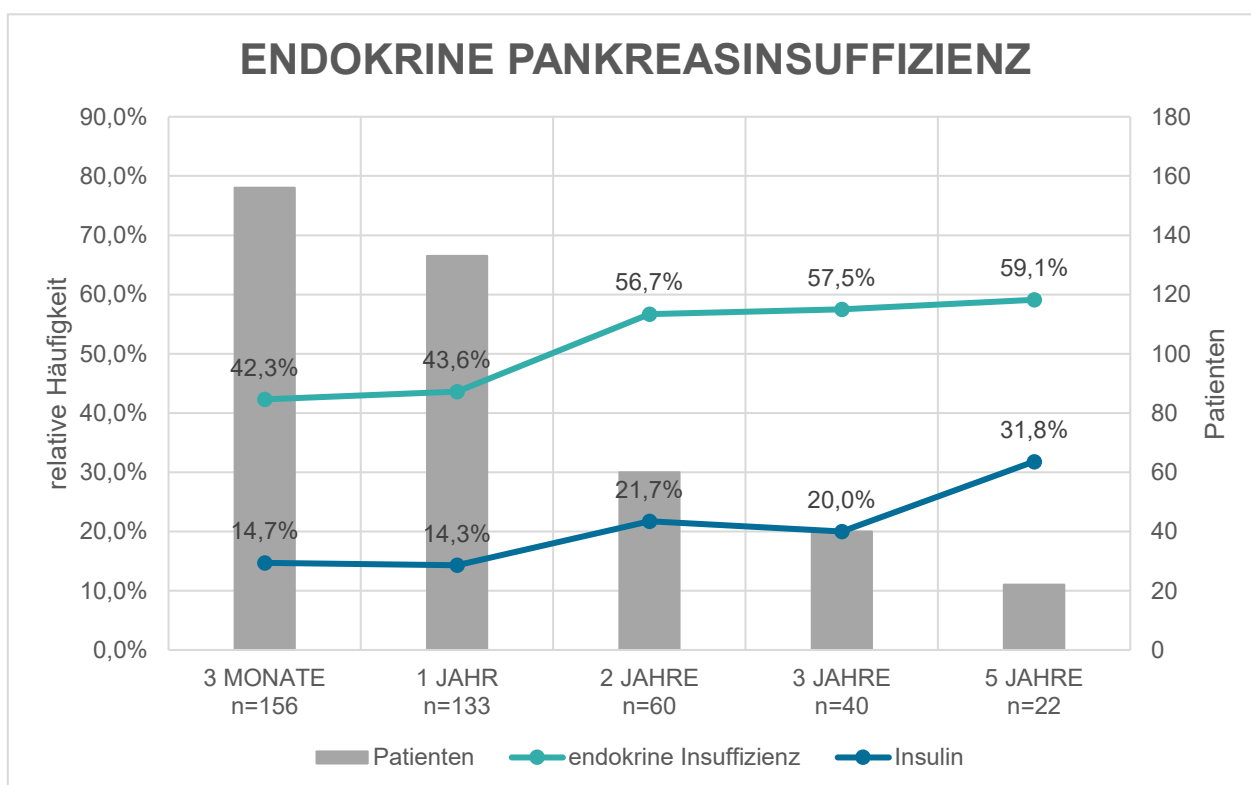
Die exokrine Pankreasfunktion wurde im Verlauf dichotom als exokrine Pankreasinsuffizienz oder ausreichende exokrine Pankreasfunktion klassifiziert. Abbildung 12 stellt den relativen Anteil der Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz zu den jeweiligen Nachuntersuchungszeitpunkten, bezogen auf die zu diesem Zeitpunkt eingeschlossenen Patienten als lila Punkt dar. Im untersuchten Kollektiv zeigt sich bis zum Zeitpunkt zwei Jahre nach der ersten endoskopischen Intervention eine kontinuierliche Zunahme der relativen Häufigkeit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz, gefolgt von einem Rückgang der relativen Häufigkeit bei den späteren Nachuntersuchungen. Diese beobachtete Entwicklung ist jedoch wieder unter Berücksichtigung der im Zeitverlauf deutlich abnehmenden Fallzahl zu interpretieren. Die jeweils zugrundeliegende Anzahl der eingeschlossenen Patienten ist als grauer Balken dargestellt.



**Abbildung 12:** exokrine Pankreasinsuffizienz im Verlauf zwischen 3 Monaten und 5 Jahren

Die endokrine Pankreasfunktion wurde ebenfalls als dichotome Variable erfasst und in endokrine Pankreasinsuffizienz versus ausreichende endokrine Pankreasfunktion eingeteilt. In Abbildung 13 ist der relative Anteil der Patienten mit endokriner Pankreasinsuffizienz zu den jeweiligen Nachuntersuchungszeitpunkten durch hellblaue Punkte dargestellt, jeweils bezogen auf die zu diesem Zeitpunkt eingeschlossene Patientengruppe mit dokumentierten Daten.

Im Verlauf der Beobachtungszeit nach endoskopischer Intervention zeigt sich insbesondere zwischen dem ersten und zweiten Jahr ein deutlicher Anstieg der relativen Häufigkeit einer endokrinen Pankreasinsuffizienz unter den beobachteten Patienten. Die jeweilige Anzahl der in die Berechnung einbezogenen Patienten ist ergänzend als grauer Balken dargestellt und verdeutlicht die im Zeitverlauf abnehmende Grundgesamtheit. Zusätzlich veranschaulichen die dunkelblauen Punkte den relativen Anteil der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt eine Insulintherapie benötigen. Sowohl für das Auftreten einer endokrinen Pankreasinsuffizienz als auch für den Bedarf einer Insulintherapie zeigt sich über den gesamten Beobachtungszeitraum mit einer zwischenzeitlichen Abnahme insgesamt ein zunehmender Trend. Diese Entwicklungen sind jedoch ebenfalls wieder unter Berücksichtigung der deutlich rückläufigen Patientenzahlen in den späteren Nachuntersuchungszeitpunkten zu interpretieren.



**Abbildung 13:** endokrine Pankreasinsuffizienz im Verlauf zwischen 3 Monaten und 5 Jahren

### 9.7.12. Operative Therapie im Verlauf

Im Verlauf der chronischen Pankreatitis kann trotz strukturierter endoskopischer Therapie bei einem Teil der Patienten eine operative Behandlung erforderlich werden. In diesem Kapitel werden die chirurgischen Interventionen analysiert, die bei Patienten des untersuchten Kollektivs trotz beziehungsweise nach Beginn der endoskopischen Therapie durchgeführt wurden.

Insgesamt unterzogen sich 42 Patienten (23,1%) des Gesamtkollektivs von 180 Patienten im weiteren Verlauf einer operativen Therapie. Bei drei weiteren Patienten wäre ebenfalls eine Operation indiziert gewesen, diese wurde jedoch aufgrund fortgeschrittener Komorbiditäten und lokaler Inoperabilität nicht durchgeführt. Die Zeitspanne zwischen Beginn der endoskopischen Therapie und Durchführung der Operation reicht von 1 Woche bis 16,9 Jahre. Im Mittel betrug der Zeitraum 3 Jahre mit einer Standardabweichung von  $\pm 3,7$  Jahren. Zum Zeitpunkt der operativen Intervention lag das Alter der Patienten im Mittel bei 54,2 Jahren mit einer Standardabweichung von  $\pm 11,3$  Jahren und einer Spannweite von 21 bis 79 Jahren. Bei den 28 männlichen Patienten betrug das durchschnittliche Alter bei Operation 55,2 Jahre mit einer Standardabweichung von  $\pm 8,1$  Jahren. Die 14 weiblichen Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Operation ein mittleres Alter von 52,3 Jahre auf mit einer Standardabweichung von  $\pm 17$  Jahren.

Zur Identifikation potenzieller Unterschiede zwischen Patienten mit chronischer Pankreatitis, die ausschließlich endoskopisch behandelt wurden, und jenen, bei denen zusätzlich ein operativer Eingriff erforderlich war bzw. indiziert gewesen wäre, wurden demografische, ätiologische, funktionelle sowie bildgebende Parameter systematisch verglichen. Die „OP-Gruppe“ umfasst neben den tatsächlich operierten Patienten auch jene Fälle, bei denen trotz bestehender Operationsindikation aus unterschiedlichen Gründen kein chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde. Entsprechend umfasste die OP-Gruppe 45 Patienten und die Endoskopie-Gruppe die verbleibenden 135 Patienten. Ziel war es, mögliche Charakteristika zu identifizieren, die mit der Notwendigkeit einer operativen Therapie assoziiert sein könnten.

In Tabelle 10 ist der Vergleich beider Kollektive ersichtlich. Auffallend war, dass in der OP-Gruppe initial häufiger eine exokrine Pankreasinsuffizienz (66,7% vs 50,4%) bestand und auch der initiale bildgebende Hinweis auf eine Malignität öfter war (11,1% vs 4,4%). Die OP-Gruppe wies auch eine höhere Prävalenz von Pseudozysten (28,9% vs 17%) sowie einen häufigeren Nachweis eines Pankreas divisums (28,9% vs 19,3%) auf.

Parameter	OP-Gruppe n=45	Endoskopie-Gruppe n=135
Durchschnittliches Alter bei Erstintervention (Jahre)	51,9Jahre	56,3 Jahre
<b>Geschlecht</b>		
Männlich	30 (66,7%)	83 (61,5%)
Weiblich	15 (33,3%)	52 (38,5%)
<b>Ätiologie der chronischen Pankreatitis</b>		
Toxische Genese	27 (60%)	75 (55,6%)
Anatomische Genese	8 (17,8%)	18 (13,3%)
Autoimmune Genese	2 (4,4%)	1 (0,7%)
Biliäre Genese	2 (4,4%)	4 (3%)
Genetische Genese	0 (0%)	5 (3,7%)
Idiopathische Genese	6 (13,3%)	32 (23,7%)
<b>Initiale Pankreasfunktion</b>		
Exokrine Pankreasinsuffizienz	30 (66,7%)	68 (50,4%)
Endokrine Pankreasinsuffizienz	16 (35,6%)	44 (32,6%)

### Initiale bildgebende Befunde

Initial bildgebender Hinweis auf Malignität	5 (11,1%)	6 (4,4%)
Signifikante Gangstenose (>50%)	36 (80%)	108 (80%)
Gangdilatation	38 (84,4%)	108 (80%)
Pankreatische Konkremente	29 (64,4%)	93 (68,9%)
Pankreatische Fistel	3 (6,7%)	7 (5,2%)
Pseudozysten	13 (28,9%)	23 (17%)
Pankreatische Kalzifizierungen	29 (64,4%)	76 (56,3%)
Walled-off Nekrose (WON)	2 (4,4%)	4 (3%)
Pankreas divisum	13 (28,9%)	26 (19,3%)
Inkomplettes Pankreas divisum	2 (4,4%)	8 (5,9%)

**Tabelle 10:** Vergleich demografischer, ätiologischer, funktioneller und bildgebender Parameter bei Endoskopie + Operation VS Endoskopie

Die Indikationen für eine operative Therapie wurden dokumentiert und analysiert. Die am häufigsten auftretende Operationsindikation stellte eine therapierefraktäre persistierende Schmerzsymptomatik dar und lag bei 25 der operierten 42 Patienten (59,5%) vor. Weitere Gründe für eine chirurgische Intervention umfassten den Verdacht oder den Nachweis eines malignen Tumors bei 5 der 42 Patienten (11,9%). Frustrane oder technisch nicht erfolgreiche endoskopische Interventionen waren bei 7 der 42 Patienten (16,7%) der Grund für eine Operation. Weitere Indikationen umfassten Duodenalstenosen, ein abgerissener Stent Retriever, der endoskopisch nicht geborgen werden konnte, sowie rezidivierende Pankreatitis-Schübe mit dem Wunsch einer Definitivlösung.

Hinsichtlich der Operationsverfahren kamen verschiedene chirurgische Techniken zur Anwendung. Bei 15 der 42 Patienten (35,7%) wurde eine pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion (PPPD) vorgenommen. Eine totale Duodenopankreatektomie (klassische Whipple-Operation) erfolgte bei 10 der 42 Patienten (23,8%). Eine totale Pankreatektomie wurde bei 13 der 42 Patienten (30,9%) durchgeführt und eine Pankreaslinksresektion (distale Pankreatektomie) kam bei 4 der 42 Patienten (9,5%) zur Anwendung.

Bei den 42 Patienten, die eine operative Therapie erhielten, wurde der Eingriff in 41 Fällen davon (97,6%) als technisch erfolgreich bewertet. Ein Patient verstarb intraoperativ infolge eines kardiovaskulären Ereignisses. Unter den als technisch erfolgreich bewerteten Operationen traten bei 10 der 42 Patienten (23,8%) postoperative Komplikationen auf. Dabei handelte es sich unter anderem um Abszesse, Pankreasfisteln, Anastomoseninsuffizienz, Pulmonalembolie, Platzbauch, mechanischen Ileus und paralytischen Ileus.

Darüber hinaus wurde erfasst, ob nach der operativen Therapie erneut endoskopische Interventionen erforderlich waren. Bei 7 der 42 Patienten (16,7%) wurde im postoperativen Verlauf mindestens eine weitere Endoskopie durchgeführt, während bei den verbleibenden 35 Patienten (83,3%) keine erneute endoskopische Intervention notwendig war.

### 9.7.13. Malignome im Patientenkollektiv

Patienten mit chronischer Pankreatitis weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen auf. Sowohl Alkoholabusus als auch Nikotinkonsum sind bedeutende ätiologische Faktoren der chronischen Pankreatitis und gelten auch als etablierte Karzinogene. Insbesondere Malignome des Pankreas, der Lunge und des Urothels haben eine enge Assoziation mit den genannten Risikofaktoren und wurden daher gezielt in der vorliegenden Studie analysiert. Im Gesamtkollektiv entwickelten 31 von 180 Patienten (17,2%) im Beobachtungszeitraum mindestens eine maligne Erkrankung.

Das Pankreaskarzinom stellte das häufigste Malignom dar und trat bei 11 der 180 Patienten (6,1%) auf. Die Geschlechtsverteilung männlich zu weiblich war 3 zu 8. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen Therapiebeginn der chronischen Pankreatitis und Diagnose des Pankreaskarzinoms betrug 2,1 Jahre mit einer Standardabweichung von  $\pm 3$  Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 65,3 Jahren mit einer Standardabweichung von  $\pm 14,2$  Jahren.

Ein Bronchialkarzinom wurde bei 10 von 180 Patienten (5,6%) diagnostiziert. Die mittlere Zeitspanne vom Therapiebeginn der chronischen Pankreatitis bis zur Diagnosestellung betrug 4,6 Jahre. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 59,8 Jahren.

Urothelkarzinome traten bei 2 Patienten (1,1%) auf. Das Alter bei Diagnosestellung lag bei 74,9 und 55,8 Jahren und der zeitliche Abstand zum Therapiebeginn der chronischen Pankreatitis betrug 4,5 und 2,1 Jahre.

Andere Malignome als die drei hervorgehobenen traten in 17 Fällen (9,4%) auf. Dabei handelte es sich um zwei Kolonkarzinome, zwei Mammakarzinome, drei Prostatakarzinome, ein Hepatozelluläres Karzinom, zwei Cholangiokarzinome (darunter ein Klatskin-Tumor), eine chronisch myeloische Leukämie, ein multiples Myelom, ein follikuläres Lymphom, ein Nierenzellkarzinom, ein Seminom, ein Ösophaguskarzinom sowie ein Clivusmeningeom. Im Hinblick auf mögliche pathophysiologische Zusammenhänge erscheint insbesondere die Assoziation zwischen chronischem Alkoholkonsum und dem Auftreten des hepatozellulären Karzinoms relevant. Die beobachteten Cholangiokarzinome könnten hingegen mit cholestatischen Grunderkrankungen assoziiert sein. Zudem ist die Koexistenz von Kolonkarzinomen vor dem Hintergrund diskutierter Zusammenhänge zwischen intestinalem Mikrobiom, chronischer Entzündung und Karzinogenese von Interesse.

### 9.7.14. Follow-up

Der per Einschlusskriterien definierte Untersuchungszeitraum umfasste den Zeitraum von 01.01.2006 bis 30.06.2024. Der tatsächliche individuelle Beobachtungszeitraum der eingeschlossenen Patienten erstreckte sich vom Zeitpunkt des Erstkontaktes bis zum letzten verfügbaren Follow-up. Bei verstorbenen Patienten endet der Beobachtungszeitraum mit dem dokumentierten Todesdatum. Die mediane Dauer des individuellen Beobachtungszeitraums betrug 4,7 Jahre mit einer Standardabweichung von  $\pm 4,5$  Jahren.

Zum Ende des Beobachtungszeitraums befanden sich 14 Patienten (8,3%) weiterhin unter laufender endoskopischer Behandlung; hiervon verstarben jedoch 6 Patienten (42,9%) mit pankreatischem Stent in situ, wobei die Todesursache nicht zwingend im Zusammenhang mit der pankreatischen Grunderkrankung oder der endoskopischen Behandlung stand. Bei 115 Patienten (63,9%) konnte die endoskopische Therapie erfolgreich abgeschlossen werden, während bei 51 Patienten (28,3%) die Endotherapie als frustan bewertet wurde und dabei in 42 Fällen zur operativen Therapieeskalation führte.

Der Vitalstatus war bei 167 Patienten (92,8%) als lebend und bei 13 (7,2%) als verstorben erfasst. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass vereinzelt Patienten im definierten Untersuchungszeitraum verstorben sein könnten, ohne dass sich hierfür ein entsprechender Hinweis in den verfügbaren klinischen Dokumentationen fand. Bei 10 der 13 dokumentierten verstorbenen Patienten war die Todesursache bekannt und umfasste diverse Tumorerkrankungen (darunter Pankreas-, Hepatozellulär-, Cholangio-, Bronchial-Tumoren), einen intraoperativen Herzkreislaufstillstand sowie ein ARDS.

Die Anzahl der durchgeführten ERCP variierte erheblich zwischen den Patienten und reichte von 1 bis 36 Eingriffen pro Patienten. Die durchschnittliche Interventionshäufigkeit lag bei 6,8 ERCPs pro Patienten mit einer Standardabweichung von  $\pm 4,5$  Interventionen.

Grundsätzlich wird bei einem Stenting-Zyklus unter regelmäßigen Stentwechseln eine Dauer von etwa 12 Monaten angestrebt mit dem Ziel einer langfristigen Drainage des Pankreasgangsystems/Offenbleiben der Stenose. In der klinischen Praxis zeigte sich jedoch eine erhebliche Variabilität der tatsächlichen Dauer eines Stentingprogramms. Die tatsächliche Dauer eines Stentingprogramms betrug im Median 12 Monate mit einer Spannweite von 1 bis 51 Monaten. Während der überwiegende Anteil (120/180; 66,7%) der Patienten ein einzelnes Stentingprogramm erhielt, waren bei einem Teil der Kohorte mehrere, zeitlich voneinander getrennte Stentingzyklen erfolgt. Die genaue Auflistung ist aus der Tabelle 11 zu entnehmen. Eine extrakorporale Stoßwellenlithotripsie wurde bei 56 Patienten (31,1%) im Beobachtungszeitraum durchgeführt. Eine Blockade des Plexus coeliacus erfolgte bei zwei Patienten (1,1%) als ergänzende schmerztherapeutische Maßnahme, wobei einer der beiden Patienten zwei Plexus Blockaden mit einem Abstand von 9 Monaten erhielt.

Anzahl der Stentingprogramme	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
0 Stentingprogramme	11	6,10%
1 Stentingprogramm	120	66,70%
2 Stentingprogramme	35	19,40%
3 Stentingprogramme	11	6,10%
4 Stentingprogramme	2	1,10%
5 Stentingprogramme	0	0%
6 Stentingprogramme	1	0,60%

**Tabelle 11:** Anzahl der Stentingprogramme

## 9.8. Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden primär interventionelle Therapieansätze zur Behandlung von symptomatischer chronischer Pankreatitis am Ordensklinikum Linz über einen Beobachtungszeitraum von mehr als 18 Jahren untersucht. Ziel war es, einen Überblick über das untersuchte Patientenkollektiv zu gewinnen und den Stellenwert des primär endoskopischen Therapieansatzes im Hinblick auf kurz- und langfristige Schmerzlinderung zu evaluieren. Zudem galt es zu analysieren, wie viele Patienten sekundär eine Operation benötigten, wie häufig und welche Malignome auftraten und wie es sich mit der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion im Verlauf verhält.

Insgesamt wurden 180 Patienten mit chronischer Pankreatitis eingeschlossen, darunter 113 (62,8%) Männer und 67 (37,2%) Frauen. Das Alter lag zwischen 14,9 und 86,9 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von  $55,3 \pm 13,9$  Jahren bei der ersten endoskopischen Intervention. Hinsichtlich der Ätiologie zeigte sich eine heterogene Verteilung mit 102 (56,7%) toxischer, 26 (14,4%) anatomischer, 38 (21,1%) idiopathischer, 5 (2,8%) hereditärer, 3 (1,7%) autoimmuner und 6 (3,3%) biliärer Genese.

In der untersuchten Patientengruppe führte die primäre endoskopische Therapie bei einem relevanten Anteil über alle untersuchten Follow-up Zeitpunkte hinweg zu einer klinisch bedeutsamen Schmerzreduktion, definiert als Schmerzfreiheit oder deutliche Reduktion der Beschwerdesymptomatik. Nach drei Monaten berichteten 84,5% (136/161) der Patienten über eine Schmerzlinderung, nach einem Jahr 83% (117/141). Im weiteren Beobachtungszeitraum blieb der Anteil der Patienten mit anhaltender Schmerzreduktion mit 76,1% (54/71) nach 2 Jahren, 69,8% (30/43) nach 3 Jahren und 72,4% (21/29) nach 5 Jahren klinisch bedeutsam, jedoch nahm der Anteil der verfügbaren Datensätze deutlich ab. Für diese Analyse wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, für die zum jeweiligen Follow-up Zeitpunkt Daten vorlagen. Insgesamt mussten 42 Patienten (23,1%) des untersuchten Gesamtkollektivs von 180 Patienten im Verlauf operiert werden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass endoskopische Therapieansätze im Rahmen des Step-up Ansatzes bei einem erheblichen Anteil der untersuchten Population eine wirksame und anhaltende Schmerzreduktion zu den definierten Follow-up Zeitpunkten erzielen konnten, während nur ein vergleichsweise kleiner Teil von 23,1% im Verlauf einer Operation zugeführt werden musste. Dies spricht dafür, dass die Endoskopie bei sorgfältig selektionierten Betroffenen eine wirksame Option mit klinischer Relevanz zur Schmerztherapie darstellt und nicht zwangsläufig in eine chirurgische Intervention münden muss. Die Langzeitanalyse ist jedoch aufgrund der abnehmenden Datenverfügbarkeit im Verlauf eingeschränkt. Vor diesem Hintergrund ist eine Generalisierung der beobachteten Entwicklungen auf die ursprüngliche Gesamtkohorte nicht zulässig. Die dargestellten Verläufe sind als deskriptive Darstellung der Ergebnisse der jeweils eingeschlossenen Patientengruppen zu verstehen und erlauben keine belastbaren Aussagen zur tatsächlichen Langzeitentwicklung der Schmerzsymptomatik in der Gesamtpopulation.

Um die hier beobachtete Wirksamkeit der endoskopischen Therapie einordnen zu können, werden nachfolgend prospektive, randomisierte Studien vorgestellt, die ebenfalls den Effekt endoskopischer Interventionen hinsichtlich der Schmerzsituation bei chronischer Pankreatitis untersuchen. Die Mehrheit bzw. die bedeutendsten Studien in diesem Bereich sind Vergleichsstudien, die primär endoskopische und primär chirurgische Strategien direkt vergleichen.

Die Studie von Dite et al. randomisierte 72 Patienten mit chronischer Pankreatitis und berichtet nach 5 Jahren Nachbeobachtung von einer vollständigen Schmerzfremheit bei 15% und einer teilweisen Linderung bei 46% der Patienten die endoskopisch behandelt wurden. Eine ESWL kam hier jedoch im Rahmen der interventionellen Therapie nicht zum Einsatz. Von den chirurgisch behandelten Patienten, gaben hingegen 34% eine vollständige Linderung und 52% eine teilweise Linderung der Schmerzen an (76).

Die Studien von Cahen et al. verglichen ebenfalls endoskopische und operative Therapiestrategien bei schmerzhafter chronischer Pankreatitis. Es wurden 39 Patienten randomisiert. Nach 2 Jahren Nachbeobachtungszeit berichteten 32% der endoskopisch behandelten Patienten von einer Schmerzlinderung, während es 75% der chirurgisch behandelten angeben. In der Langzeitnachbeobachtung nach über 6 Jahren gaben 38% der Patienten in der Endoskopie Gruppe eine Schmerzlinderung an, wobei 47% der primär endoskopisch behandelten Patienten operiert werden mussten. Nur 22% der sekundär operierten Patienten erreichten eine vollständige Schmerzlinderung. In der primären Operationsgruppe gaben 80% eine Schmerzlinderung an (77, 78).

Die Studie von Issa et al. (ESCAPE-Studie) randomisierte 88 Patienten in eine frühe primäre chirurgische und primär endoskopische Gruppe. Nach 18 Monaten Follow-up gaben 39% der Endoskopie-Gruppe und 58% der Chirurgie-Gruppe eine vollständige Schmerzfremheit oder eine teilweise Schmerzlinderung an. Zudem erreichten die chirurgisch behandelten Patienten einen geringeren Wert in der Izbicki Schmerzskala (82). Im 2025 publizierten Langzeit-Follow-up der ESCAPE-Studie, bestätigte sich nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von  $98 \pm 16$  Monaten der Vorteil der frühen chirurgischen Therapie. Am Ende der Beobachtungsperiode wiesen Patienten der frühen Operationsgruppe signifikant niedrigere mittlere Izbicki-Schmerzwerte auf als Patienten der primär endoskopischen Gruppe ( $33 \pm 31$  vs.  $51 \pm 31$ ), ebenso war der Anteil an Patienten mit vollständiger Schmerzfremheit in der chirurgischen Gruppe höher (45% vs. 20%). Darüber hinaus zeigte die Analyse, dass 51% (22/43) der Patienten nach primär endoskopischer Therapie sekundär operiert werden mussten und dabei insgesamt schlechtere klinische Ergebnisse aufwiesen als Patienten, die primär operiert wurden. Während 55% der primär operierten Patienten eine vollständige Schmerzlinderung erreichten, waren es bei den primär endoskopisch und sekundär chirurgisch behandelten Patienten nur 12%. Zudem zeigte sich, dass eine endoskopisch erreichte komplette Ducuts-Clearance keinen generell günstigen Einfluss auf die langfristigen klinischen Ergebnisse hatte. Diese Ergebnisse sprechen gegen die Annahme, dass ein initialer endoskopischer Erfolg den weiteren Krankheitsverlauf oder den späteren Operationsbedarf zuverlässig positiv beeinflusst, und stärkt die Empfehlung zur frühen chirurgischen Therapie bei geeigneten Patienten (83).

In diesen aufgezählten randomisierten Studien ist ebenfalls eine Wirksamkeit endoskopischer Interventionen zur Schmerzreduktion belegt, diese berichten jedoch im Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit insgesamt von geringeren Erfolgsraten der Endoskopie. Diese Diskrepanz lässt sich womöglich durch einen Selektionsbias erklären. Da in dieser Studie ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, die primär endoskopisch behandelt wurden, ist von einer Selektion geeigneterer morphologischer und klinischer Subtypen auszugehen. Gleichzeitig sprechen die vergleichsweise guten klinischen Ergebnisse für eine hohe Qualität und eine technische Expertise der endoskopischen Versorgung im Ordensklinikum Linz. Vor diesem Hintergrund liefern die Daten auch einen Beitrag zur internen Qualitätssicherung, indem sie die Effektivität der endoskopischen Versorgung im klinischen Alltag belegen. Kritisch ist jedoch anzumerken, dass die Aussagekraft der Ergebnisse durch Limitationen der retrospektiven Datenerhebung eingeschränkt sein kann, insbesondere im Hinblick auf die Standardisierung der

Erfassung klinischer Parameter zu Studienbeginn sowie im weiteren Verlauf. Eine strukturierte und systematische Verlaufsdocumentation könnte die Vergleichbarkeit der Ergebnisse weiter verbessern. Vor diesem Hintergrund unterstreichen die vorliegenden Daten neben ihrem Beitrag zur internen Qualitätssicherung auch die Notwendigkeit einer prospektiv geplanten Nachverfolgungsstrategie, etwa im Rahmen eines Registers, um langfristige Therapieeffekte verlässlicher abzubilden.

Auch wenn ein direkter Vergleich zwischen endoskopischer und chirurgischer Therapie nicht Gegenstand der vorliegenden Studie war, so ist die Einordnung der Ergebnisse in den Kontext der aktuellen Debatte zur optimalen Erstlinientherapie bei chronischer Pankreatitis wesentlich. Die oben aufgezählten randomisierten Studien kommen mehrheitlich zu dem Ergebnis, dass eine frühzeitige chirurgische Intervention langfristig mit einer besseren Schmerzreduktion assoziiert ist. Während die Ergebnisse dieser Studien aufgrund der anhaltenderen Schmerzreduktion und geringerer Interventionszahlen für eine frühzeitige operative Intervention sprechen, zeigt sich sehr wohl auch, wie auch in der vorliegenden Studie, dass endoskopische Verfahren, insbesondere bei sorgfältiger Patientenselektion, eine effektive und weniger invasive Alternativen darstellen. Diese Diskrepanz verdeutlicht die nach wie vor bestehende Diskussion über die optimale Ersttherapie der CP. Die aktuellen Leitlinien spiegeln diese Unsicherheit ebenfalls wider. Während die deutsche S3-Leitlinie eine primär operative Therapie bei erweitertem Pankreasgang empfiehlt, betont die internationale evidenzbasierte HaPanEU-Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Gastrointestinale Endoskopie hingegen ein Vorgehen im Sinne eines Step-up Ansatzes mit initialer endoskopischer Therapie. Chirurgische Optionen werden in der HaPanEU-Leitlinie eher bei Patienten empfohlen die von einer endoskopische Therapie nicht ausreichend profitieren und generell wird die Wichtigkeit von interdisziplinären Fallbesprechungen hervorgehoben (7, 40). Die vorliegende Studie unterstützt die klinische Relevanz dieses stufenweisen Vorgehens in einem realen Versorgungskollektiv, ohne jedoch Aussagen zur Überlegenheit gegenüber chirurgischen Strategien zu erlauben.

Hinsichtlich der endokrinen Pankreasinsuffizienz zeigte sich in der vorliegenden Studie unter endoskopischer Therapie im Verlauf ein Anstieg der Inzidenz. Dieser war insbesondere zwischen dem ersten (33,8%; 45/133) und zweiten (41,7%; 25/60) sowie zwischen dem zweiten und dritten Follow-up-Jahr (47,5%; 19/40) ausgeprägt, bevor die relative Häufigkeit im Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren (45,5%; 10/22) wieder abnahm. Der Anstieg entspricht grundsätzlich der natürlichen Progression bei chronischer Pankreatitis bedingt durch die fortschreitende Parenchymdestruktion und wird durch die interventionellen Maßnahmen nur begrenzt beeinflusst. In der prospektiven, randomisierten Studie von Issa et al. zeigte sich nach 18 Monaten bei 43% der Patienten eine endokrine Insuffizienz. Hierbei konnte ebenfalls kein wesentlicher protektiver Effekt der endoskopischen Therapie auf die endokrine Pankreasfunktion gezeigt werden. Es zeigte sich im Gegenteil, dass in der Endoskopie-Gruppe im Vergleich zur chirurgisch therapierten Gruppe mehr Patienten eine endokrine Insuffizienz entwickelten, jedoch ohne signifikanten Unterschied (82).

Die exokrine Pankreasinsuffizienz stieg in der untersuchten Patientengruppe bis zum Follow-up-Zeitpunkt nach zwei Jahren auf 76,7% (46/60) an, gefolgt von einer Abnahme der relativen Häufigkeit in den späteren Beobachtungszeitpunkten. Auch diese Ergebnisse stehen grundsätzlich im Einklang mit den Beobachtungen von Cahen et al., die zeigen, dass endoskopische Interventionen den Funktionsverlust der exokrinen Pankreasfunktion nicht verhindern. Währendes dort 2 Jahre nach endoskopischen Therapiestart zu den davor bestehenden 61% mit bestehender exokriner Insuffizienz 33% unter der endoskopischen Therapie eine neue exokrine Pankreasinsuffizienz entwickelten, waren zum 5 Jahres-Follow-up alle

untersuchten Patienten davon betroffen (77, 78). Die in der vorliegenden Studie beobachtete Abnahme im späteren Verlauf dürfte weniger auf eine funktionelle Erholung des Parenchyms, sondern vielmehr auf die im Verlauf stark abnehmende Datenverfügbarkeit zurückzuführen sein. Die relative Häufigkeit der exokrinen Insuffizienz könnte zudem in der untersuchten Kohorte unterschätzt sein, da eine Stuhlelastase-Messung nur selten routinemäßig erfolgte und die Diagnose daher häufig allein anhand der Kreon-Einnahme bzw. der Anamnese hinsichtlich des Stuhls erfasst werden musste. Patienten mit tatsächlicher exokriner Insuffizienz könnten Kreon eingenommen haben, ohne dass dies in den Dokumenten vermerkt war, wodurch entsprechende Fälle in der retrospektiven Analyse nicht erfasst werden konnten.

Im Verlauf der Studie wurden bei 31 von 180 Patienten Malignome diagnostiziert, darunter 11 Pankreaskarzinome was 6,1% der untersuchten 180 Patienten entspricht. Dieses Ergebnis entspricht der bekannten erhöhten Inzidenz von etwa 5% pankreatischer Malignome bei Patienten mit chronischer Pankreatitis, wie sie auch in der Metaanalyse von Raimondi et al. beschreiben ist. Dort wird ein 13,3-faches höheres Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms mit einem 95% Konfidenzintervall von 6,1-28,9 bei bestehender chronischer Pankreatitis im Vergleich zur Normalbevölkerung angegeben (30, 103).

Die vorliegende retrospektive Analyse unterliegt mehreren Limitationen: fehlende Standardisierung der Dokumentation, Selektionsbias durch den Einschluss ausschließlich primär endoskopisch behandelter Patienten, Informationsbias bei der Erfassung von exokriner und endokriner Insuffizienz, deutlicher Follow-up Verlust mit eingeschränkter Langzeitvalidität, fehlende Vergleichsgruppe ohne kausale Aussagen zur Therapieüberlegenheit sowie einer eingeschränkten Generalisierbarkeit der Ergebnisse. Die Einschränkungen beeinflussen primär die quantitative Interpretation der Langzeitergebnisse, nicht jedoch die zentrale Beobachtung einer klinisch relevanten Wirksamkeit der Endoskopie im untersuchten Kollektiv.

## **9.9. Fazit**

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse dieser Studie für eine klinisch relevante Wirksamkeit der durchgeführten endoskopischen Therapieansätze bei symptomatischer chronischer Pankreatitis innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs, ohne dass diese als universell ausreichende Behandlungsoption für alle Betroffenen anzusehen ist. Die vorliegenden Daten stehen nicht im Widerspruch zur Evidenz für eine frühe chirurgische Therapie in ausgewählten Patientengruppen, sondern unterstreichen vielmehr die Notwendigkeit eines individualisierten Therapieansatzes, der im interdisziplinären Team besprochen wird und sowohl die spezifische klinische Situation als auch die zugrunde liegende morphologische Konstellation berücksichtigt. Insgesamt bekräftigt diese Untersuchung den Stellenwert interventioneller Therapiemethoden als integralen Bestandteil der multimodalen Therapie der chronischen Pankreatitis. Gleichzeitig verdeutlichen die Ergebnisse die Limitationen retrospektiver Analysen und den Bedarf an standardisierten, prospektiven Datenerhebungen mit definierten Nachbeobachtungsintervallen. Die Etablierung eines prospektiven klinischen Registers könnte hierzu einen wesentlichen Beitrag leisten und eine fundiertere Bewertung langfristiger Therapieergebnisse sowie der optimalen Indikationsstellung für interventionelle und operative Therapieoptionen ermöglichen.

## 10. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Ätiologie der chronischen Pankreatitis (n=180).....	54
<b>Abbildung 2:</b> pathomorphologische Veränderungen in der initialen Bildgebung (n=180) .....	56
<b>Abbildung 3:</b> Altersverteilung bei der ersten Endoskopie.....	56
<b>Abbildung 4:</b> Maßnahmen im Rahmen der initialen Endoskopie.....	57
<b>Abbildung 5:</b> Schmerzsymptomatik 3 Monate nach endoskopischem Therapiebeginn (n=180)	59
<b>Abbildung 6:</b> Schmerzsymptomatik 1 Jahr nach endoskopischem Therapiebeginn (n=180)....	60
<b>Abbildung 7:</b> Schmerzsymptomatik 2 Jahre nach endoskopischem Therapiebeginn (n=180)...	61
<b>Abbildung 8:</b> Schmerzsymptomatik 3 Jahre nach endoskopischem Therapiebeginn (n=180)...	62
<b>Abbildung 9:</b> Schmerzsymptomatik 5 Jahre nach endoskopischem Therapiebeginn (n=180)...	63
<b>Abbildung 10:</b> Schmerzsymptomatik im Verlauf zwischen 3 Monaten und 5 Jahren.....	64
<b>Abbildung 11:</b> Schmerzsymptomatik im Verlauf zwischen 3 Monaten und 5 Jahren unter Berücksichtigung der operierten Patienten.....	65
<b>Abbildung 12:</b> exokrine Pankreasinsuffizienz im Verlauf zwischen 3 Monaten und 5 Jahren....	66
<b>Abbildung 14:</b> endokrine Pankreasinsuffizienz im Verlauf zwischen 3 Monaten und 5 Jahren .	67

## 11. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Prävalenz und Risikobewertung ausgewählter Risikofaktoren, modifiziert nach Beyer, Habtezion et al. 2020.....	14
<b>Tabelle 2:</b> Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren, modifiziert nach Issa, Kempeneers et al. 2017.....	20
<b>Tabelle 3:</b> Rosemont-Klassifikation zur endosonografisch gestützten Diagnose der chronischen Pankreatitis, modifiziert nach Catalano et al. 2009.....	22
<b>Tabelle 4:</b> Diagnose Kategorien der Rosemont-Klassifikation, modifiziert nach Catalano et al. 2009 .....	23
<b>Tabelle 5:</b> Adaptierte Cambridge-Klassifikation der chronischen Pankreatitis, modifiziert nach Schreyer et al. 2014.....	24
<b>Tabelle 6:</b> Cambridge Klassifikation der chronischen Pankreatitis, modifiziert nach Schreyer et al. 2014.....	25
<b>Tabelle 7:</b> COPPS zur Prognoseeinschätzung der chronischen Pankreatitis, modifiziert nach Beyer et al. 2017.....	27
<b>Tabelle 8:</b> Patientencharakteristika.....	53
<b>Tabelle 9:</b> Schmerzsymptomatik im Verlauf zwischen 3 Monaten und 5 Jahren mit und ohne Berücksichtigung der operierten Patienten.....	66
<b>Tabelle 10:</b> Vergleich demografischer, ätiologischer, funktioneller und bildgebender Parameter bei Endoskopie + Operation VS Endoskopie.....	69
<b>Tabelle 11:</b> Anzahl der Stentingprogramme .....	71

## 12. Literatur

1. Stornello C, Deli C, Dell'Anna G, Lauri G, Ponz de Leon Pisani R, Tacelli M et al. Correlation between endoscopic ultrasound features and exocrine pancreatic function in chronic pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 2024. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39138091/>.
2. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2020; 396(10249):499–512. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620313180>.
3. Schöfl R. Pancreatic diseases. *Wien Med Wochenschr* 2014; 164(3-4):43. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10354-014-0268-y>.
4. Mann R, Boregowda U, Vyas N, Gajendran M, Umapathy CP, Sayana H et al. Current advances in the management of chronic pancreatitis. *Disease-a-month : DM* 2021; 67(12):101225. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34176572/>.
5. Hart PA, Conwell DL. Chronic Pancreatitis: Managing a Difficult Disease. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(1):49–55. doi: 10.14309/ajg.0000000000000421.
6. Strum WB, Boland CR. Advances in acute and chronic pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology* 2023; 29(7):1194–201. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10011955/>.
7. Beyer G, Hoffmeister A, Michl P, Gress TM, Huber W, Algül H et al. S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – September 2021 – AWMF Registernummer 021-003. *Z Gastroenterol* 2022; 60(03):419–521. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/a-1735-3864>.
8. Prommer R, Kienbauer M, Kargl S, Schöfl R. Hereditary pancreatitis in childhood: course of disease and complications. *Wien Klin Wochenschr* 2021; 133(13-14):669–73. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-021-01869-0>.
9. Jones TE, Bellin MD, Yadav D, Freeman ML, Schwarzenberg SJ, Slivka A et al. The histopathology of SPINK1-associated chronic pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 2020; 20(8):1648–55. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7704661/>.
10. Hegyi P, Wilschanski M, Muallem S, Lukacs GL, Sahin-Tóth M, Uc A et al. CFTR: A New Horizon in the Pathomechanism and Treatment of Pancreatitis. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology* 2016; 170:37–66. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5232416/>.
11. Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen J-M, Chandak GR, Masamune A et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nature genetics* 2013; 45(10):1216–20. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3909499/>.
12. Hegyi E, Sahin-Tóth M. Human CPA1 mutation causes digestive enzyme misfolding and chronic pancreatitis in mice. *Gut* 2019; 68(2):301–12. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6326849/>.

13. Weiss FU, Skube ME, Lerch MM. Chronic pancreatitis: an update on genetic risk factors. *Current opinion in gastroenterology* 2018; 34(5):322–9. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9622341/>.
14. Nista EC, Lucia SS de, Manilla V, Schepis T, Pellegrino A, Ojetti V et al. Autoimmune Pancreatitis: From Pathogenesis to Treatment. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23(20):12667. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9604056/>.
15. George J, Bajaj D, Sankaramangalam K, Yoo JW, Joshi NS, Gettinger S et al. Incidence of pancreatitis with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in advanced cancers: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 2019; 19(4):587–94. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1424390319301036>.
16. Tan DMY, Sherman S. Endoscopic therapy in chronic pancreatitis. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2011; 26(4):384–99. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3245386/>.
17. Dirweesh A, Trikudanathan G, Freeman ML. Endoscopic Management of Complications in Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2022; 67(5):1624–34. doi: 10.1007/s10620-022-07391-1.
18. Gutta A, Fogel E, Sherman S. Identification and management of pancreas divisum. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13(11):1089–105. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6872911/>.
19. Angelopoulos N, Dervenis C, Goula A, Rombopoulos G, Livadas S, Kaltsas D et al. Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5(2-3):122–31. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1424390305800493>.
20. Yang D, Forsmark CE. Chronic pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology* 2017; 33(5):396–403. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28771447/>.
21. Boregowda U, Echavarria J, Umopathy C, Rosenkranz L, Sayana H, Patel S et al. Endoscopy versus early surgery for the management of chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2022; 36(12):8753–63. doi: 10.1007/s00464-022-09425-1.
22. Vege SS, Chari ST. Chronic Pancreatitis. *N Engl J Med* 2022; 386(9):869–78. doi: 10.1056/NEJMcp1809396.
23. Olesen SS, Toledo FGS, Hart PA. The spectrum of diabetes in acute and chronic pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology* 2022; 38(5):509–15. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9379856/>.
24. Ito T, Otsuki M, Itoi T, Shimosegawa T, Funakoshi A, Shiratori K et al. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42(4):291–7. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-006-1996-6>.
25. Rickels MR, Bellin M, Toledo FGS, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 2013; 13(4):336–42. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3830751/>.

26. Ji F, Tang W, Yan W, Huang J, Liu Y, Zhou J et al. A nomogram to predict the occurrence of pseudocyst in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 2024; 24(6):863–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39174438/>.
27. Adler JM, Gardner TB. Endoscopic Therapies for Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2017; 62(7):1729–37. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-017-4502-5>.
28. Ahmed A, Deep A, Kothari DJ, Sheth SG. Bone disease in chronic pancreatitis. *World Journal of Clinical Cases* 2020; 8(9):1574–9. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7211537/>.
29. Gandhi S, La Fuente J de, Murad MH, Majumder S. Chronic Pancreatitis Is a Risk Factor for Pancreatic Cancer, and Incidence Increases With Duration of Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2022; 13(3):e00463. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8963838/>.
30. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World Journal of Gastroenterology* 2018; 24(43):4846–61. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6250924/>.
31. Quammie S, Crooks CJ, Aliyu A, Aithal GP, Aravinthan AD. Chronic pancreatitis and extra pancreatic cancers- A systematic review and meta analysis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 2025; 25(4):516–27. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1424390325000882>.
32. Dumonceau J-M, Delhaye M, Tringali A, Arvanitakis M, Sanchez-Yague A, Vaysse T et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated August 2018. *Endoscopy* 2019; 51(2):179–93. doi: 10.1055/a-0822-0832.
33. Kitano M, Gress TM, Garg PK, Itoi T, Irisawa A, Isayama H et al. International consensus guidelines on interventional endoscopy in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 2020; 20(6):1045–55. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1424390320301927>.
34. Vila JJ, Bolado F. Endoscopic management of local complications of chronic pancreatitis. *Revista espanola de enfermedades digestivas* 2021; 113(8):602–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33267598/>.
35. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(3):322–39. Verfügbar unter: [https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2020/03000/acg\\_clinical\\_guideline\\_\\_chronic\\_pancreatitis.9.aspx](https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2020/03000/acg_clinical_guideline__chronic_pancreatitis.9.aspx).
36. Ahmed Ali U, Issa Y, Bruno MJ, van Goor H, van Santvoort H, Busch ORC et al. Early surgery versus optimal current step-up practice for chronic pancreatitis (ESCAPE): design

- and rationale of a randomized trial. *BMC Gastroenterology* 2013; 13:49. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3610165/>.
37. Beyer G, Hoffmeister A, Lorenz P, Lynen P, Lerch MM, Mayerle J. Clinical Practice Guideline—Acute and Chronic Pancreatitis. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119(29-30):495–501. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0223.
  38. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care* 1992; 30(6):473–83. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1593914/>.
  39. Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort HC, Bollen TL, Bipat S, Boermeester MA. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology* 2017; 27(9):3820–44. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5544812/>.
  40. Lühr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017; 5(2):153–99. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5349368/>.
  41. Engjom T, Sangnes DA, Havre RF, Erchinger F, Pham KD-C, Haldorsen IS et al. Diagnostic Accuracy of Transabdominal Ultrasound in Chronic Pancreatitis. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2017; 43(4):735–43. Verfügbar unter: [https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629\(16\)30417-3/fulltext](https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629(16)30417-3/fulltext).
  42. Dalsania R, Shah R, Rana S, Chawla S. Endoscopic Ultrasound-Guided Management of Chronic Pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2020; 22(7):34. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11894-020-00772-4>.
  43. Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 2009; 69(7):1251–61. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016510708023390>.
  44. Harmsen F-JR, Domagk D, Dietrich CF, Hocke M. Discriminating chronic pancreatitis from pancreatic cancer: Contrast-enhanced EUS and multidetector computed tomography in direct comparison. *Endoscopic Ultrasound* 2018; 7(6):395–403. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6289014/>.
  45. Tirkes T, Shah ZK, Takahashi N, Grajo JR, Chang ST, Venkatesh SK et al. Reporting Standards for Chronic Pancreatitis by Using CT, MRI, and MR Cholangiopancreatography: The Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Radiology* 2019; 290(1):207–15. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6314625/>.
  46. Schreyer AG, Jung M, Riemann JF, Niessen C, Pregler B, Grenacher L et al. S3 guideline for chronic pancreatitis - diagnosis, classification and therapy for the radiologist. *Rofo* 2014; 186(11):1002–8. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0034-1385005>.
  47. Anaizi A, Hart PA, Conwell DL. Diagnosing Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2017; 62(7):1713–20. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5478450/>.

48. Hellerhoff KJ, Helmberger H, Rösch T, Settles MR, Link TM, Rummeny EJ. Dynamic MR pancreatography after secretin administration: image quality and diagnostic accuracy. *AJR. American journal of roentgenology* 2002; 179(1):121–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12076919/>.
49. Kwon C-I, Kim HJ, Korc P, Choi EK, McNulty GM, Easler JJ et al. Can We Detect Chronic Pancreatitis With Low Serum Pancreatic Enzyme Levels? *Pancreas* 2016; 45(8):1184–8. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5544969/>.
50. Beyer G, Mahajan UM, Budde C, Bulla TJ, Kohlmann T, Kuhlmann L et al. Development and Validation of a Chronic Pancreatitis Prognosis Score in 2 Independent Cohorts. *Gastroenterology* 2017; 153(6):1544-1554.e2. Verfügbar unter: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(17\)36147-4/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(17)36147-4/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F).
51. Lieb JG, Draganov PV. Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century. *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14(20):3149–58. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2712845/>.
52. Khan E, Chakrabarty S, Shariff S, Bardhan M. Genetics and Genomics of Chronic Pancreatitis with a Focus on Disease Biology and Molecular Pathogenesis. *Glob Med Genet* 2023; 10(4):324–34. doi: 10.1055/s-0043-1776981.
53. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; 5(4):484–8. Verfügbar unter: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(07\)00062-6/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(07)00062-6/fulltext).
54. Ketwaroo G, Brown A, Young B, Kheraj R, Sawhney M, Morteale KJ et al. Defining the accuracy of secretin pancreatic function testing in patients with suspected early chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(8):1360–6. doi: 10.1038/ajg.2013.148.
55. Hart PA, Topazian M, Raimondo M, Cruz-Monserrate Z, Fisher WE, Lesinski GB et al. Endoscopic Pancreas Fluid Collection: Methods and Relevance for Clinical Care and Translational Science. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(9):1258–66. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5568003/>.
56. Scharpé S, Iliano L. Two indirect tests of exocrine pancreatic function evaluated. *Clinical chemistry* 1987; 33(1):5–12. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3542296/>.
57. Lankisch PG, Ehrhardt-Schmelzer S, Koop H, Caspary WF. Der NBT-PABA-Test in der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz. Ein Vergleich mit dem Sekretin-Pankreozym-Test, den Stuhlenzym-Bestimmungen und der quantitativen Stuhlfett-Analyse. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 1980; 105(41):1418–23. doi: 10.1055/s-2008-1070884.
58. Lankisch PG, Schreiber A, Otto J. Pancreolauryl test. Evaluation of a tubeless pancreatic function test in comparison with other indirect and direct tests for exocrine pancreatic function. *Dig Dis Sci* 1983; 28(6):490–3. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6602697/>.
59. Bai Y, Qin X, Ao X, Ran T, Zhou C, Zou D. The role of EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis. *Endoscopic Ultrasound* 2024; 13(4):232–8. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11419561/>.

60. Deprez PH, Moons LMG, O'Toole D, Gincul R, Seicean A, Pimentel-Nunes P et al. Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2022; 54(4):412–29. doi: 10.1055/a-1751-5742.
61. Gayibov E, Sychra T, Spálenková A, Souček P, Oliverius M. The use of patient-derived xenografts and patient-derived organoids in the search for new therapeutic regimens for pancreatic carcinoma. A review. *Biomed Pharmacother* 2025; 182:117750. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332224016366>.
62. Shimizu K, Ito T, Irisawa A, Ohtsuka T, Ohara H, Kanno A et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *J Gastroenterol* 2022; 57(10):709–24. doi: 10.1007/s00535-022-01911-6.
63. Gurakar M, Faghhi M, Singh VK. Endoscopic intervention in pancreatitis: perspectives from a gastroenterologist. *Abdom Radiol* 2020; 45(5):1308–15. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-019-02314-7>.
64. Takeyama Y. Long-term prognosis of acute pancreatitis in Japan. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7(11 Suppl):S15-7. Verfügbar unter: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(09\)00810-6/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(09)00810-6/fulltext).
65. Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, O'Keefe S. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999; 44(6):1107–16. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1026607703352>.
66. Niemann T, Madsen LG, Larsen S, Thorsgaard N. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000; 27(3):235–40. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1385/IJGC:27:3:235>.
67. Kress HG, Kraft B. Opioid medication and driving ability. *Eur J Pain* 2005; 9(2):141–4. Verfügbar unter: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.ejpain.2004.05.010?saml\\_referrer](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.ejpain.2004.05.010?saml_referrer).
68. Ahmed Ali U, Jens S, Busch ORC, Keus F, van Goor H, Gooszen HG et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014(8):CD008945. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008945.pub2/full/de>.
69. Shafiq N, Rana S, Bhasin D, Pandhi P, Srivastava P, Sehmbay SS et al. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4):CD006302. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006302.pub2/full>.
70. Shalimar, Midha S, Hasan A, Dhingra R, Garg PK. Long-term pain relief with optimized medical treatment including antioxidants and step-up interventional therapy in patients with chronic pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2017; 32(1):270–7. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.13410>.
71. Medikamente ohne tierische Wirkstoffe erhöhen Therapietreue bei Bauchspeicheldrüsenschwäche: Internisten im Netz; 2026 [Stand: 07.02.2026]. Verfügbar unter: <https://www.internisten-im-netz.de/aktuelle-meldungen/aktuell/medikamente-ohne-tierische-wirkstoffe-erhoehen-therapietreue-bei-bauchspeicheldruesenschwaeche.html>.

72. D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Tieftrunk E, Friess H. Treatment options in painful chronic pancreatitis: a systematic review. *HPB (Oxford)* 2014; 16(6):512–21. doi: 10.1111/hpb.12173.
73. Rösch T, Daniel S, Scholz M, Huibregtse K, Smits M, Schneider T et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy* 2002; 34(10):765–71. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12244496/>.
74. Hughes DL, Hughes I, Silva MA. A meta-analysis of the long-term outcomes following surgery or endoscopic therapy for chronic pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg* 2022; 407(6):2233–45. doi: 10.1007/s00423-022-02468-x.
75. Jafri M, Sachdev A, Sadiq J, Lee D, Taur T, Goodman A et al. Efficacy of Endotherapy in the Treatment of Pain Associated With Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JOP : Journal of the pancreas* 2017; 18(2):125–32. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5619873/>.
76. Díte P, Ruzicka M, Zboril V, Novotný I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2003; 35(7):553–8. doi: 10.1055/s-2003-40237.
77. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EAJ, Boermeester MA, Busch OR et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007; 356(7):676–84. doi: 10.1056/NEJMoa060610.
78. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, Nio Y, Rauws EAJ, Boermeester MA et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2011; 141(5):1690–5. Verfügbar unter: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(11\)01107-3/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(11)01107-3/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F).
79. Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(3):CD007884. doi: 10.1002/14651858.CD007884.pub3.
80. D'Haese JG, Beyer G, Werner J, Mayerle J. Konservative oder chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis? *Internist* 2021; 62(10):1025–33. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00108-021-01167-x>.
81. Drewes AM, Kempeneers MA, Andersen DK, Arendt-Nielsen L, Besselink MG, Boermeester MA et al. Controversies on the endoscopic and surgical management of pain in patients with chronic pancreatitis: pros and cons! *Gut* 2019; 68(8):1343–51. Verfügbar unter: <https://gut.bmj.com/content/68/8/1343>.
82. Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, Fockens P, Poley J-W, Ahmed Ali U 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(3):237–47. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6990680/>.
83. van Veldhuisen CL, Kempeneers MA, Rijk FEM de, Bouwense SA, Bruno MJ, Fockens P et al. Long-Term Outcomes of Early Surgery vs Endoscopy First in Chronic Pancreatitis: Follow-Up Analysis of the ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery* 2025; 160(2):126–33. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11579886/>.

84. Kalady MF, Peterson B, Baillie J, Onaitis MW, Abdul-Wahab OI, Howden JK et al. Pancreatic duct strictures: identifying risk of malignancy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(6):581–8. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1245/ASO.2004.03.070>.
85. Shanbhogue KP, Pourvaziri A, Jeyaraj SK, Kambadakone A. Endoscopic and surgical treatment options for chronic pancreatitis: an imaging perspective. *Abdom Radiol (NY)* 2020; 45(5):1397–409. doi: 10.1007/s00261-019-02249-z.
86. Yi JH, Li ZS, Hu LH. Pancreatic duct stents. *J Dig Dis* 2022; 23(12):675–86. doi: 10.1111/1751-2980.13158.
87. Sofi AA, Khan MA, Ahmad S, Khan Z, Peerzada MM, Sunguk J et al. Comparison of clinical outcomes of multiple plastic stents and covered metal stent in refractory pancreatic ductal strictures in chronic pancreatitis- a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 2021; 21(5):854–61. doi: 10.1016/j.pan.2021.03.017.
88. Bhasin DK, Rana SS, Sidhu RS, Nagi B, Thapa BR, Poddar U et al. Clinical presentation and outcome of endoscopic therapy in patients with symptomatic chronic pancreatitis associated with pancreas divisum. *JOP : Journal of the pancreas* 2013; 14(1):50–6. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23306335/>.
89. Geusens D, van Malenstein H. The role of extracorporeal shock wave lithotripsy in the treatment of chronic pancreatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2021; 84(4):620–6. doi: 10.51821/84.4.027.
90. Moole H, Jaeger A, Bechtold ML, Forcione D, Taneja D, Puli SR. Success of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Chronic Calcific Pancreatitis Management: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Pancreas* 2016; 45(5):651–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26580454/>.
91. Dumonceau J-M, Costamagna G, Tringali A, Vahedi K, Delhaye M, Hittelet A et al. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut* 2007; 56(4):545–52. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1856858/>.
92. Li B-R, Liao Z, Du T-T, Ye B, Zou W-B, Chen H et al. Risk factors for complications of pancreatic extracorporeal shock wave lithotripsy. *Endoscopy* 2014; 46(12):1092–100. doi: 10.1055/s-0034-1377753.
93. Saghir SM, Mashiana HS, Mohan BP, Dhindsa BS, Dhaliwal A, Chandan S et al. Efficacy of pancreatoscopy for pancreatic duct stones: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2020; 26(34):5207–19. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7495039/>.
94. Farias GF, Bernardo WM, Moura DT de, Guedes HG, Brunaldi VO, Visconti TAdC et al. Endoscopic versus surgical treatment for pancreatic pseudocysts. *Medicine* 2019; 98(8):e14255. Verfügbar unter: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6407966/>.
95. Haapamäki C, Kylänpää L, Udd M, Lindström O, Grönroos J, Saarela A 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(7):605–10. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25590182/>.

96. Strand DS, Law RJ, Yang D, Elmunzer BJ. AGA Clinical Practice Update on the Endoscopic Approach to Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Expert Review. *Gastroenterology* 2022; 163(4):1107–14. Verfügbar unter:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508522008800>.
97. Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ciaccia D, Ikenberry S, Lehman G. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2001; 96(2):409–16. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11232683/>.
98. Sheth SG, Machicado JD, Chalhoub JM, Forsmark C, Zyromski N, Thosani NC et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in the management of chronic pancreatitis: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc* 2024. doi: 10.1016/j.gie.2024.05.016.
99. Kemper M, Izbicki JR, Bachmann K. Surgical Treatment of Chronic Pancreatitis: The State of the Art. *Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990)* 2018; 113(3):300–6. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29981661/>.
100. AHB und Reha nach Pankreas-OP; 2026 [Stand: 12.02.2026]. Verfügbar unter:  
<https://www.kirinus.de/behandlungen/reha-nach-pankreas-op>.
101. Petrik ML, Freeman ML, Trikudanathan G. Multidisciplinary Care for Adults With Chronic Pancreatitis: Incorporating Psychological Therapies to Optimize Outcomes. *Pancreas* 2022; 51(1):4–12. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35195589/>.
102. Shin H, Choe JW. Tailored Surveillance Strategies for Pancreatic Cancer in Patients with Chronic Pancreatitis. *JDCR* 2024; 12(2):102–5. Verfügbar unter:  
<https://www.jdcr.org/journal/view.html?uid=345&vmd=Full>.
103. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24(3):349–58. Verfügbar unter:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691810000211>.