

**Fakultät für Medizin****Inzidenz und Risikofaktoren der Post-ERCP-Pankreatitis**

-

Retrospektive Auswertung von Inzidenz und Risikofaktoren der Post-ERCP-Pankreatitis bei einem selektiven Patientengut, das zum ersten Mal eine ERCP erhalten hat

Miriam Brigitta Clara Theresia Schwab

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Hana Algül
2. Prof. Dr. Philipp Paprottka

Die Dissertation wurde am 23.05.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.01.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	9
I Einleitung.....	10
1 Grundlagen der Pankreatitis	10
1.1 Akute Pankreatitis.....	10
1.2 Chronische Pankreatitis	21
2 Grundlagen der ERCP	26
2.1 Indikationen der ERCP.....	26
2.2 Vorbereitung der Untersuchung.....	28
2.3 Instrumentarium.....	28
2.4 Ablauf der Untersuchung.....	29
2.5 Komplikationen	30
3 Grundlagen der Post-ERCP-Pankreatitis	30
3.1 Epidemiologie	30
3.2 Pathophysiologie.....	31
3.3 Risikofaktoren	31
3.4 Diagnostik und Klassifikation	32
3.5 Therapie	33
3.6 Präventive Maßnahmen.....	33
II Fragestellung und Motivation	34
III Patienten und Methoden	35
1 Patientenpopulation	35
1.1 Einschlusskriterien	35
1.2 Ausschlusskriterien	35
2 Studiendesign	36

2.1	Endpunkte	36
3	Datenbank	36
4	Procedere	36
5	Definitionen.....	37
5.1	Definition einer PEP	37
5.2	Anzahl der Sondierungsversuche.....	38
5.3	Häufigkeit der Durchführung einer ERCP.....	38
6	Statistische Methoden	38
IV	Ergebnisse	39
1	Patienteneigenschaften	39
1.1	Patientencharakterisierung	39
1.2	Weitere Patienteneigenschaften.....	40
2	Vorerkrankungen der Patienten	40
3	Indikationen der ERCP.....	41
4	Diagnosen nach der ERCP.....	41
5	Untersuchungseigenschaften.....	42
6	Präventive Faktoren	43
7	Inzidenz der Post-ERCP-Pankreatitis	44
8	Risikofaktoren einer PEP	44
8.1	Univariate Analyse	45
8.2	Multivariate Analyse	48
9	Vergleich beider Gruppen mit und ohne akzidentieller Kanülierung des Pankreasgangs	49
10	Risikofaktoren einer PEP bei Patienten ohne präventive Maßnahmen	49
10.1	Univariate Analyse.....	50
10.2	Multivariate Analyse	52
11	Risikofaktoren einer akzidentiellen Kanülierung des Pankreasgangs.....	53

11.1	Univariate Analyse.....	53
11.2	Multivariate Analyse	55
12	Risikofaktoren einer schwierigen Sondierung	55
12.1	Univariate Analyse.....	56
12.2	Multivariate Analyse	58
V	Diskussion.....	59
1	Diskussion der Methoden	59
2	Diskussion der Ergebnisse	59
2.1	Diskussion der ERCP	60
2.2	Diskussion der PEP	60
2.3	Risikofaktoren einer PEP	62
2.4	Diskussion der Subgruppe der Patienten ohne präventive Maßnahmen	68
2.5	Diskussion der Risikofaktoren einer akzidentiellen Kanülierung des Pankreasgangs	68
2.6	Diskussion der Risikofaktoren der schwierigen Sondierung.....	69
3	Limitationen	69
VI	Zusammenfassung.....	71
VII	Literaturverzeichnis.....	72
VIII	Danksagung	92

Abkürzungsverzeichnis

aP	Akute Pankreatitis
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ASAT	Aspartataminotransferase
BISAP	Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis
BMI	Bodymassindex
BUN	Serum-Harnstoff-Stickstoff
ca.	Circa
CARS	Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrom
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CHE	Cholezystektomie
CrP	C-reaktives-Protein
CT	Computertomografie
Dia.	Diagnose
ELISA	Enzym-Linked Immunosorbent Assay
ERCP	Endoskopisch Retrograde Cholangiopankreatikografie
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
EUS	Endosonografie
GCS	Glasgow Coma Scale
GG	Gallengang
ggf.	Gegebenenfalls
HAPS	Harmless Acute Pancreatitis Score
IL	Interleukin
Ind.	Indikation
IQR	Interquartilerange
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LDH	Lactatdehydrogenase
MARS	Mixed Antagonist Response Syndrom
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie
MRT	Magnetresonanztomografie

n	Anzahl
NSAR	Nicht steroidales Antirheumatikum
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OR	Odds Ratio
p	P-Wert
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PDK	Kanülierung des Pankreasganges
PEP	Post-ERCP-Pankreatitis
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
SOD	Sphinkter of Oddi Dysfunktion
SPINK 1	Serine Peptidase Inhibitor Kazal Type 1
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
V.a.	Verdacht auf
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	Zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologie der akuten Pankreatitis nach Albulushi et al. 2014 [17]	11
Abbildung 2: Landesspezifische, unterschiedliche Häufigkeit der biliären (schwarz) und äthyltoxischen (grau) Genese einer akuten Pankreatitis [5].....	12
Abbildung 3: Pathophysiologie der akuten Pankreatitis nach Frossard et al. [36]. Ca ²⁺ : Calcium, CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, SPINK 1: Serine Peptidase Inhibitor Kazal Type 1	13
Abbildung 4: Biphasischer Verlauf der akuten Pankreatitis nach Phillip et al. [15]. SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome; MARS: Mixed Antagonist Response Syndrome; CARS: Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome	15
Abbildung 5: Pathogenese einer chronischen Pankreatitis äthyltoxischer Genese [85]	23
Abbildung 6: Inzidenz der Post-ERCP-Pankreatitis.....	44
Abbildung 7: Univariate Analyse - patientenbezogene Risikofaktoren einer PEP. OR: Odds Ratio, p: p-Wert (Signifikanz < 0,05), Ind.: Indikation, Dia.: Diagnose, GG: Gallengang.....	46
Abbildung 8: Univariate Analyse - untersuchungsbezogene Risikofaktoren einer PEP. OR: Odds Ratio, p: p-Wert (Signifikanz < 0,05), KM: Kontrastmittel.....	47
Abbildung 9: Univariate Analyse - präventive Faktoren einer PEP. OR: Odds Ratio, p: p-Wert (Signifikanz < 0,05)	48
Abbildung 10: Vergleich der Inzidenzen der PEP. PDK: Kanülierung des Pankreasganges, PEP: Post-ERCP-Pankreatitis.....	49
Abbildung 11: Univariate Analyse - patientenbezogene Risikofaktoren einer PEP bei Patienten ohne Prophylaxe. OR: Odds Ratio, p: p-Wert (Signifikanz < 0,05), Dia.: Diagnose, Ind.: Indikation, GG: Gallengang	51
Abbildung 12: Univariate Analyse - untersuchungsbezogene Risikofaktoren einer PEP bei Patienten ohne Prophylaxe. OR: Odds Ratio, p: p-Wert (Signifikanz < 0,05), KM: Kontrastmittel.....	52
Abbildung 13: univariate Analyse - patientenbezogene Risikofaktoren einer akzidentiellen Kanülierung des Pankreasganges. OR: Odds Ratio, p: p-Wert (Signifikanz < 0,05)	54

Abbildung 14: univariate Analyse - untersuchungsbezogene Risikofaktoren einer akzidentiellen Kanülierung des Pankreasgangs. OR: Odds Ratio, p: p-Wert (Signifikanz < 0,05)	55
Abbildung 15: univariate Analyse - patientenbezogene Risikofaktoren einer schwierigen Sondierung. OR: Odds Ratio, p: p-Wert (Signifikanz < 0,05).....	57
Abbildung 16: univariate Analyse - untersuchungsbezogene Risikofaktoren einer schwierigen Sondierung. OR: Odds Ratio, p: p-Wert (Signifikanz < 0,05).....	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ranson Score	18
Tabelle 2: Patientenbezogene Risikofaktoren	32
Tabelle 3: Untersuchungsbezogene Risikofaktoren. KM: Kontrastmittel.....	32
Tabelle 4: Baseline Charakteristika. Daten werden angegeben in Anzahl (%), Median (Range; Interquartilsrange 25 – 75 %), Mittelwert \pm Standardabweichung	39
Tabelle 5: Weitere Patienteneigenschaften. Daten werden angegeben in Anzahl (%), Median (Range; Interquartilsrange 25 – 75 %).....	40
Tabelle 6: Vorerkrankungen der Patienten. Daten werden angegeben in Anzahl (%)	40
Tabelle 7: Indikationen der ERCP. Daten werden angegeben in Anzahl (%)	41
Tabelle 8: Diagnose nach der ERCP. Daten werden angegeben in Anzahl (%)	42
Tabelle 9: Untersuchungseigenschaften. Daten werden angegeben in Anzahl (%)	43
Tabelle 10: Patientenbezogene Risikofaktoren einer PEP	45
Tabelle 11: Patientenbezogene Risikofaktoren einer PEP bei Patienten ohne Prophylaxe. Signifikanz bei $p < 0,05$, gekennzeichnet mit *	50
Tabelle 12: Patientenbezogene Risikofaktoren einer akzidentiellen Kanülierung des Pankreasgangs	53
Tabelle 13: Patientenbezogene Risikofaktoren einer schwierigen Sondierung. Signifikanz bei $p < 0,05$, gekennzeichnet mit *	56
Tabelle 14: PEP-Inzidenzen im Vergleich. n: Anzahl der Patienten	61
Tabelle 15: Patientenbezogene Risikofaktoren einer PEP nach Dumonceau et al. 2014 [122]	63
Tabelle 16: Untersuchungsbezogene Risikofaktoren einer PEP nach Dumonceau et al. 2014 [122]. KM: Kontrastmittel.....	66

I EINLEITUNG

1 GRUNDLAGEN DER PANKREATITIS

1.1 Akute Pankreatitis

Die akute Pankreatitis ist eine akut entzündliche Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, die auch heutzutage noch in ca. 5 - 10 % der Fälle einen schweren Verlauf nimmt, der eine stationäre Krankenhausbehandlung nötig macht und in 5 %, bei schweren Fällen jedoch bis zu 20 - 30 %, einen letalen Verlauf nimmt [1]. Sie ist definiert als akutes Krankheitsbild mit gürtelförmigen, starken Oberbauchschmerzen, einer Erhöhung der Pankreasenzyme im Serum und bildmorphologischen Veränderungen des Pankreasparenchyms. Eine kausale Therapie existiert bislang nicht [2, 3].

1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der akuten Pankreatitis liegt bei ca. 13 - 45 pro 100 000 Einwohner pro Jahr [4, 5]. Diese variiert in den unterschiedlichen Ländern sehr stark. So findet man in der Literatur für Großbritannien eine relativ geringe Inzidenz mit 9,8 Fällen pro 100 000 Einwohner pro Jahr. Im Gegensatz dazu zeigt sich in Finnland eine sehr hohe Inzidenz mit 73,4 pro 100 000 Einwohner pro Jahr [6–8].

Außerdem fällt auf, dass die Inzidenz in den vergangenen Jahren weltweit angestiegen ist [9, 10]. In der Literatur werden zwei Ursachen dafür diskutiert: Zum einen kommen aufgrund des moderneren Lebenswandels in der Gesellschaft die Risikofaktoren für eine akute Pankreatitis häufiger vor, wie steigender Alkoholkonsum und die höhere Rate an Übergewicht. Zum anderen hat sich im Laufe der Jahre eine höhere Sensibilität für das Thema Pankreatitis entwickelt und die Diagnostik verbessert, so dass nun vor allem milde Formen der akuten Pankreatitis häufiger erkannt werden, was auch zu einer steigenden Inzidenz führt [6, 11, 12]. Trotz der erhöhten Inzidenz findet man in der Literatur keinen Anstieg, sondern eher einen prozentualen Abfall der schweren Fälle einer akuten Pankreatitis. Ebenso verhält es sich mit den Angaben zur Gesamtmortalität, die bei ca. 5 % liegt und auch rückläufig ist [13, 14]. Jedoch steigt die Mortalität bei schweren Fällen auf bis zu 20 - 30 % [1].

1.1.2 Ätiologie

Die akute Pankreatitis kann Folge vieler verschiedener Ursachen sein. Da die Therapie je nach Ätiologie der Erkrankung variiert, ist es von großer Bedeutung, den Grund der Erkrankung möglichst frühzeitig zu erkennen. Denn die richtige Therapie hat Einfluss auf die Prognose und die Häufigkeit der Rezidive [15]. Abhängig von Alter, Geschlecht, Ethnizität und Herkunftsland des Patienten unterscheidet sich die Ätiologie. Die beiden häufigsten Ursachen einer akuten Pankreatitis mit insgesamt bis zu 80 % der Fälle sind Gallensteine und Alkoholkonsum. So ist bei jungen Frauen die biliäre Pankreatitis häufiger, bei älteren Männern jedoch die der äthyltoxischen Genese [16]. Dies zeigt auch Abbildung 1 von Albulushi et al. 2014 [17].

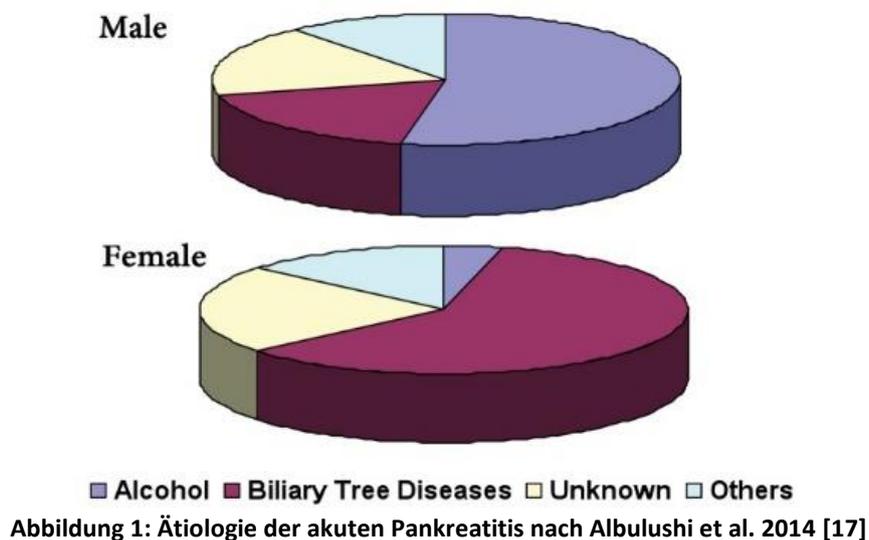


Abbildung 1: Ätiologie der akuten Pankreatitis nach Albulushi et al. 2014 [17]

Gallensteine:

Die Verteilung der Inzidenzen variiert von Land zu Land, was Abbildung 2 von Phillip et al. [5] zeigt. Das jährliche Risiko aufgrund von Gallensteinen an einer Pankreatitis zu erkranken beträgt 0,05 - 0,2 %. Das bedeutet, dass nur ein sehr kleiner Teil der Menschen, die unter Gallensteinen leiden, an einer akuten Pankreatitis erkrankt [18]. Jedoch ist das Risiko bei kleinen Gallensteinen höher als bei größeren [19]. Durch die von den Gallensteinen verursachte Obstruktion kommt es zu einem Aufstau des Pankreassekrets, was zu einer

Pankreatitis führt. Hinweise auf eine biliäre Genese liefern uns bildgebende Verfahren, aber auch laborchemisch erhöhte Transaminasen [3].

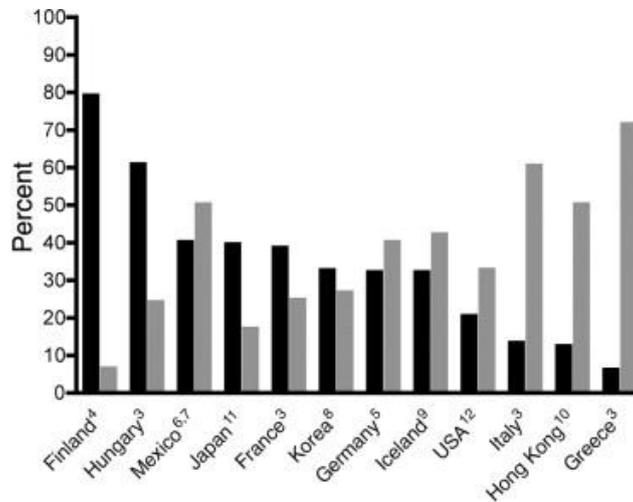


Abbildung 2: Landesspezifische, unterschiedliche Häufigkeit der biliären (schwarz) und äthyltoxischen (grau) Genese einer akuten Pankreatitis [5]

Alkohol

Alkohol ist zusammen mit der biliären Pankreatitis die häufigste Ursache einer akuten Pankreatitis. Regelmäßiger, hoher Alkoholkonsum führt zu einem vierfach erhöhten Risiko an einer akuten Pankreatitis zu erkranken im Vergleich zu Patienten, die keinen Alkohol trinken. Das absolute Risiko einer alkoholinduzierten Pankreatitis liegt bei 2 - 5 % [4]. Bei einem Alkoholkonsum von < 40 g/Tag bei Frauen und < 80 g/Tag bei Männern hingegen reduziert sich das Risiko einer Pankreatitis signifikant [20–22].

Idiopathische Pankreatitis

Trotz intensiver Diagnostik und besserem Verständnis der Krankheit kann in bis zu ca. 30 % der Fälle keine Ursache gefunden werden. Diese Fälle werden als idiopathische Pankreatitis bezeichnet [23, 24].

Iatrogene Pankreatitis

Bis zu 13 % aller akuten Pankreatitiden haben eine iatrogene Ursache. Dabei entfallen auf die Post-ERCP-Pankreatitis (PEP) 0,4 – 11 % [25, 26] und auf die medikamenten-induzierte Pankreatitis 0,1 – 2 % [27, 28].

Andere seltenere Ursachen

- Hyperkalzämie 1,5 – 8 % [29, 30]

- Stenosen bei Neoplasien 5 % [23]
- Hypertriglyceridämie 1,3 – 3,8 % [31, 32]
- Rauchen [33]
- Genetische Faktoren [34]
- Anatomische Varianten [35]
- Autoimmune Erkrankungen [4]

1.1.3 Pathophysiologie

Trotz intensiver Forschung ist der genaue Pathomechanismus bis heute nicht vollständig geklärt. Die Autodigestion als Folge einer vorzeitigen Aktivierung der Verdauungsenzyme im Pankreas scheint die am weitesten verbreitete Hypothese zu sein [15]. Was zu dieser vorzeitigen Aktivierung führt, kann unterschiedliche Ursachen haben. Dies verdeutlicht nochmal Abbildung 3 von Frossard et al. 2008 [36]. Eine mechanische Abflussstörung durch Steine des Gallen- oder Pankreasgangs oder Tumore führt zu einem intraduktalen Druckanstieg. Hingegen führen vermutlich Alkohol und ein erhöhter Calciumspiegel zu einer unkontrollierten Trypsinaktivierung in den intrapancreatischen Azinuszellen [36, 37]. Durch diese Trigger werden Entzündungsmediatoren, wie neutrophile Granulozyten, Makrophagen, Lymphozyten, aber auch Interleukine, wie Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1), IL-6 und IL-8 aus den Azinuszellen freigesetzt. Dadurch kommt es zur Nekrose und somit zu einer Entzündungsreaktion, die sich durch die Mediatoren auch systemisch ausbreiten kann [38, 39].

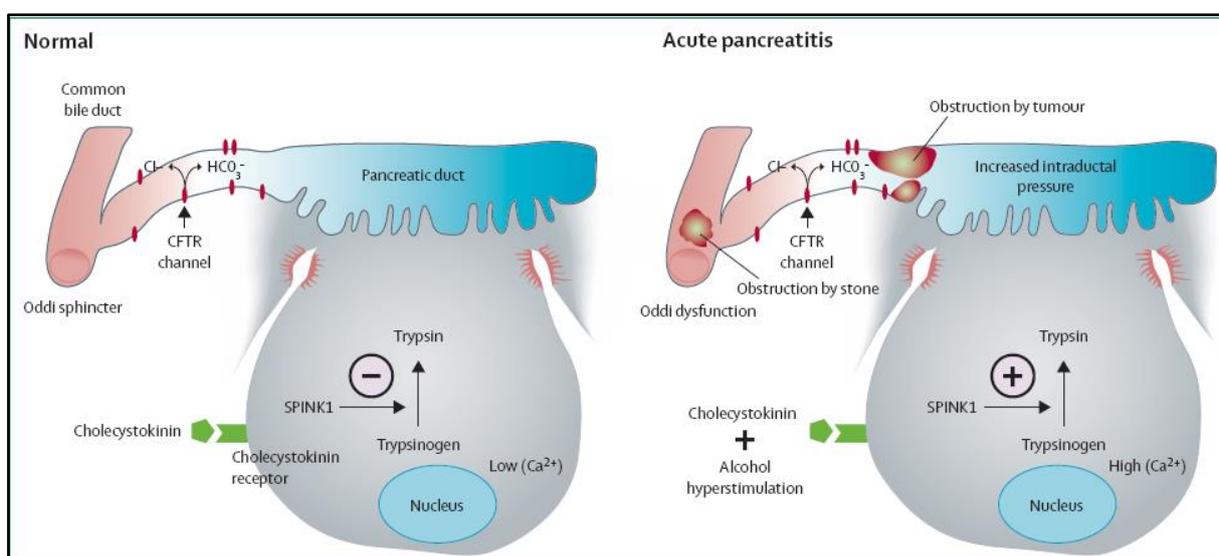


Abbildung 3: Pathophysiologie der akuten Pankreatitis nach Frossard et al. [36]. Ca^{2+} : Calcium, CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, SPINK 1: Serine Peptidase Inhibitor Kazal Type 1

1.1.4 Klassifikation

Der Konsensus einer gemeinsamen Klassifikation wurde bereits 1993 mit der sogenannten Atlanta-Klassifikation publiziert. Im Jahre 2013 wurde eine Überarbeitung dieser Klassifikation veröffentlicht [40].

Demnach gibt es drei Schweregrade der akuten Pankreatitis:

Milde Pankreatitis

Die milde, akute Pankreatitis wird auch interstitielle, ödematöse Pankreatitis genannt und ist mit ca. 80 – 85 % die häufigste Form. Bei dieser Form treten keine lokalen Komplikationen oder ein Organversagen auf. Sie hat eine hohe Spontanheilungsrate, meist innerhalb von einer Woche, und die Mortalität ist sehr gering [40].

Moderat schwere Pankreatitis

Bei dieser Form können lokale und systemische Komplikationen sowie ein vorübergehendes Organversagen von maximal 48 Stunden auftreten. Auch hier ist die Mortalität noch sehr gering [13].

Schwere Pankreatitis

Die schwere Form der akuten Pankreatitis wird auch nekrotisierende Form genannt. Sie ist definiert über ein anhaltendes Organversagen über 48 Stunden, wobei es sich um ein einfaches Organversagen oder auch ein Multiorganversagen handeln kann. Sie geht mit einer deutlich erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate einher, weshalb eine frühe Erkennung und dadurch mögliche adäquate Therapie sehr wichtig ist [40].

Der klinische Verlauf dieser Krankheit wird meist in zwei Phasen beschrieben, welche einzeln betrachtet werden sollten. Die frühe Phase dauert meist sieben bis zehn Tage und beginnt mit einem sogenannten SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), eine komplexe proinflammatorische Reaktion. Für die Definition eines SIRS müssen zwei der folgenden vier Kriterien erfüllt sein [15, 41, 42]:

- Temperatur: $< 36\text{ °C}$ oder $> 38\text{ °C}$
- Puls: $> 90/\text{min}$
- Atemfrequenz: $> 20/\text{min}$ oder $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mmHG}$
- Leukozyten: $< 4\ 000/\text{mL}$ oder $> 12\ 000/\text{mL}$ oder $> 10\%$ unreifer, neutrophiler Granulozyten

Dieser Phase folgt eine gemischte Inflammationsreaktion, die Mixed Antagonist Response Syndrome (MARS) genannt wird. Anschließend folgt eine Herunterregulierung des Immunsystems in der Phase des CARS, Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome. Dies begünstigt die Möglichkeit einer Infektion des Pankreas oder des umliegenden Gewebes, indem die Pathogene ungehindert aus dem Darmlumen in und um die nekrotischen Teile des Pankreas wandern können, was zu schweren Komplikationen und sogar zum Tod führen kann [15, 43–45]. Der Verlauf der unterschiedlichen Phasen ist in Abbildung 4 nach Phillip et al. [15] dargestellt:

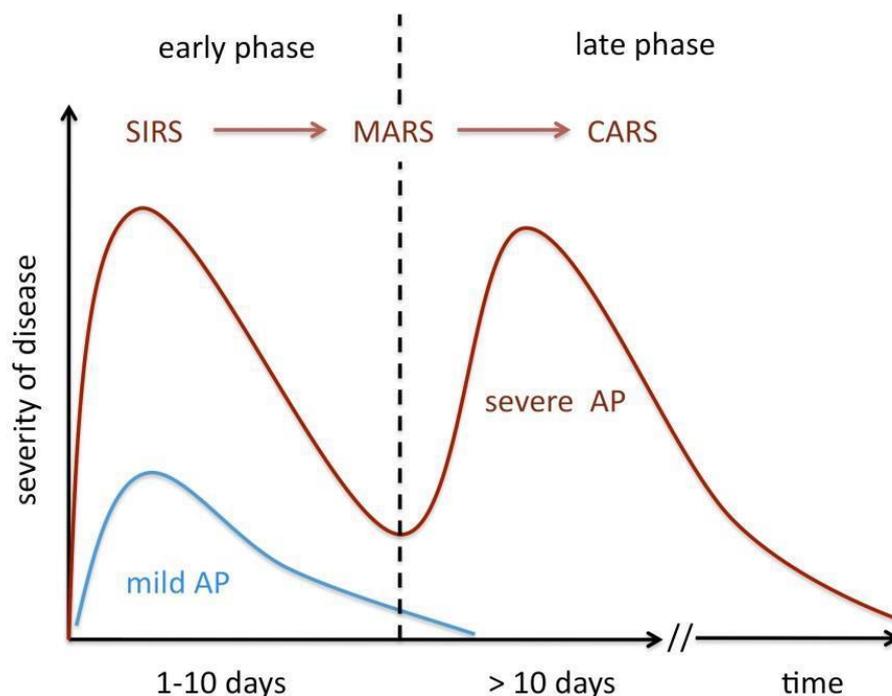


Abbildung 4: Biphasischer Verlauf der akuten Pankreatitis nach Phillip et al. [15]. SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome; MARS: Mixed Antagonist Response Syndrome; CARS: Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome

1.1.5 Klinik und Diagnostik

Zur Diagnosestellung einer akuten Pankreatitis müssen mindestens zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sein [46, 47]:

- Typische klinische Beschwerden
- Erhöhung der Serum-Lipase (oder -Amylase) dreifach über dem oberen Normwert
- Typische radiologische Veränderungen (CT, MRT oder Ultraschall)

Die klinischen Symptome einer akuten Pankreatitis präsentieren sich mit meist akut einsetzenden, gürtelförmigen Oberbauchschmerzen, oft mit Ausstrahlung in den Rücken, und

in Begleitung mit Übelkeit und Erbrechen. Aber auch Fieber, Tachykardie, paralytischer Ileus und livide Hautveränderungen können als weitere Symptome auftreten [48]. Die Schmerzintensität ist häufig so ausgeprägt, dass sie einer Therapie mit Opioiden und damit einer stationären Aufnahme bedarf [49, 50].

Anamnestisch sollte nach einer bekannten Cholezystolithiasis, gesteigertem Alkoholkonsum in den letzten 48 Stunden, neu angesetzten Medikamenten und dem Schmerzcharakter gefragt werden, um einen Anhalt für die Ursache der Pankreatitis zu bekommen [15].

Anschließend folgt eine Labordiagnostik. Entscheidend für die Diagnose einer akuten Pankreatitis ist eine Erhöhung der Serum-Lipase über das Dreifache des oberen Normwertes, meist > 180 IU/L, die in Sensitivität und Spezifität der Serum-Amylase überlegen ist [51]. Andere erhöhte Entzündungsparameter, wie das C-reaktive Protein (CrP) oder IL-6 im Serum, sind frühe Indikatoren für einen schweren Verlauf mit Komplikationen oder sogar letalem Ausgang [52].

Um eine eventuelle biliäre Genese der akuten Pankreatitis frühzeitig zu erkennen, ist die Abdomensonografie das erste bildgebende Verfahren mit einer hohen Sensitivität und Spezifität für Gallenblase und -wege. Sollte dies zu keinem Erfolg führen, können bei dringlichem Verdacht auch eine Endosonografie (EUS) oder eine Magnetresonanztomographie (MRCP) weitere wichtige Erkenntnisse liefern. Die frühzeitige Detektion einer biliären Genese bei einer schweren akuten Pankreatitis ist entscheidend um frühzeitig die kausale Therapie einer Endoskopischen Retrograden Cholangiopankreatikografie (ERCP) oder Cholezystektomie (CHE) durchführen zu können [42, 53].

Weitere bildgebende Verfahren, wie eine Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) sind vor allem wichtig um andere Differentialdiagnosen wie Nierenerkrankungen, eine Cholezystitis, Appendizitis oder entzündliche Darmerkrankungen auszuschließen. In der frühen Phase der akuten Pankreatitis bringt die CT diagnostisch und prognostisch keine Vorteile, da sich eventuelle Nekrosen erst 72 Stunden nach Beginn der ersten Symptome abzeichnen. Daher sollte erst nach Ablauf dieser Zeit, vor allem bei ausbleibender klinischer Besserung, das bildgebende Verfahren angewendet werden [42, 47].

1.1.6 Prognoseabschätzung

Da die akute Pankreatitis zum Teil einen sehr fulminanten Verlauf nehmen kann, ist es wichtig möglichst frühzeitig den Verlauf abschätzen zu können. So wurden in den letzten Jahrzehnten sowohl mehrere einzelne Laborparameter etabliert, als auch verschiedene Scoring-Systeme entwickelt. Im klinischen Alltag konnte sich bislang keiner von den anderen absetzen, da alle unterschiedliche Vor- und Nachteile besitzen [15].

Patientenbezogene Risikofaktoren

Als patientenbezogene Risikofaktoren zählen in der Literatur vor allem der Tabak- und Alkoholkonsum. Aber auch die Adipositas mit einem Bodymassindex (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$ ist ein wichtiger Risikofaktor, nicht nur für die Entstehung einer akuten Pankreatitis, sondern auch als Indikator für einen schweren Verlauf mit erhöhter Mortalität [54, 55]. Ein Alter > 55 Jahren ist ebenfalls ein Risikofaktor für eine schwere Pankreatitis [42].

Scoring-Systeme

HAPS

Der HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score) ist ein einfacher, klinischer Score, der unmittelbar bei Aufnahme erfasst werden kann und lediglich drei Parameter beinhaltet:

- Keine Peritonitiszeichen, wie Abwehrspannung oder Loslassschmerz
- Normwertiger Hämatokrit ($\leq 43,0 \%$ bei Männern, $\leq 39,6 \%$ bei Frauen)
- Normwertiges Serumkreatinin ($\leq 2 \text{ mg/dL}$)

Treffen alle diese Parameter zu, so lässt sich mit einer Spezifität von $96,3 \%$ und einem positiv prädiktiven Wert von $98,7 \%$ ein milder Verlauf vorhersagen [56, 57].

Ranson-Score

Der Ranson Score wurde 1974 von John Ranson entwickelt und ist somit einer der ältesten Scores, der auch sehr weit verbreitet ist [58]. Bei diesem Score werden zur Prognoseabschätzung bei Aufnahme des Patienten fünf Kriterien und 48 Stunden nach Aufnahme nochmals sechs Kriterien beurteilt. Dies zeigt Tabelle 1.

Bei Aufnahme	Nach 48 Stunden
Alter > 55 Jahre	Abfall des Hämatokrits > 10 %
Leukozytenzahl > 16 000 /mL	Anstieg des Serum-Harnstoff-Stickstoffs > 5 mg/dL
LDH > 350 IU/L	Serumkalzium < 8 mg/dL
ASAT > 250 IU/L	PaO ₂ < 60 mmHg
Blutzucker > 200 mg/dL	Basendefizit > 4 mmol/L
	Flüssigkeitsdefizit > 6 L

Tabelle 1: Ranson Score

Für jedes zutreffende Merkmal gibt es einen Punkt. Ein Wert ≥ 3 sagt mit einer Sensitivität von 84,2 % und einer Spezifität von 89,8 % einen schweren Verlauf voraus [59].

BISAP-Score

Der BISAP-Score (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) wurde im Jahr 2008 an knapp 18 000 Patienten entwickelt und validiert. Er besteht aus fünf Kriterien und jedes zutreffende gibt einen Punkt:

- **B:** Serum-Harnstoff-Stickstoff (Blood-Urea-Nitrogen: BUN) > 25 mg/dL
- **I:** eingeschränkter mentaler Status (Impaired mental status) GCS < 15
- **S:** Vorhandensein eines SIRS nach den oben genannten Kriterien
- **A:** Alter > 60 Jahre
- **P:** Vorhandensein eines Pleuraergusses

Mit diesen einfachen Kriterien, die rasch nach Aufnahme erhoben werden können, kann frühzeitig und zuverlässig ein schwerer Verlauf vorhergesagt werden. So liegt die Mortalität bei 0,1 – 0,2 % bei einem Wert von 0 Punkten, bei 5 Punkten jedoch bereits zwischen 22,5 % und 26,7 %. Ein Wert von ≥ 3 ist stark prädiktiv für einen schweren Verlauf mit einer Sensitivität von 83 % und einem positiv prädiktiven Wert von 76,9 % [59–61].

APACHE II Score

Der APACHE-II-Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) ist eine Vereinfachung des APACHE-Score. Er wurde in der Intensivmedizin entwickelt um dort anhand von zwölf klinischen Parametern sowie dem Patientenalter und bestehenden Vorerkrankungen eine Prognoseabschätzung schwer kranker Patienten durchführen zu können. Er ist somit nicht spezifisch für die akute Pankreatitis, lässt sich aber gut hierauf übertragen. Ein Wert von

≥ 8 Punkten sagt einen schweren Verlauf mit einer Sensitivität von 83,3 % und einer Spezifität von 68,9 % voraus [59, 62, 63].

1.1.7 Therapie

Trotz intensiver Forschung existiert bislang noch keine pharmakologische Therapie der akuten Pankreatitis. Daher ist eine umgehende Einschätzung des Krankheitsverlaufs anhand der oben genannten Scores ausschlaggebend um möglichst bald nach ärztlicher Vorstellung die richtigen, meist supportiven Therapiemaßnahmen einzuleiten und lokale oder systemische Komplikationen erkennen und behandeln zu können [64]. Patienten mit einem zu erwartenden milden Verlauf, wie es mit dem HAPS prognostiziert werden kann, und ohne andere Risikofaktoren können eventuell ambulant behandelt werden. Im Gegensatz dazu sollten Patienten mit Risikofaktoren oder einem zu erwartenden schwereren Verlauf stationär aufgenommen werden, unter anderem zur Überwachung der Vitalparameter und regelmäßiger Evaluierung der Schwere der Erkrankung. Patienten, bei denen bereits ein Organversagen, ein Ranson- oder BISAP-Score ≥ 3 oder ein APACHE-II-Score ≥ 8 vorliegt, sollten auf einer Überwachungs- oder Intensivstation aufgenommen werden [15].

Flüssigkeitstherapie

Der Ausgleich des Flüssigkeitsdefizits, zu dem es im Rahmen der Entzündungsreaktion bei einer akuten Pankreatitis kommt, ist ein wichtiger Eckpfeiler für die Prävention von Organversagen und Nekrosen. Eine Substitutionsrate von 200 – 250 mL/h wird in der Literatur als adäquat angesehen, was eine Gesamtmenge von 4 800 – 6 000 mL in den ersten 24 Stunden ergibt [13, 47, 65]. Ringer-Lactat-Lösungen sind isotonischen Kochsalzlösungen wahrscheinlich überlegen [13, 42].

Ernährung

Neuere Studien zeigen, dass eine frühzeitige enterale Ernährung zu einer Reduktion der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, sowie auch zu einer geringeren Rate an Organversagen, Sepsis und Tod führt [66–68]. Durch die orale Nahrungsaufnahme kommt es zu einer Verbesserung der Darmmotilität, was eine Translokation der Bakterien durch die Darmwand und damit das Risiko einer möglichen Infektion reduziert [69].

Bei milden Verläufen sollte keine Nahrungskarenz mehr begonnen werden. Bei schweren Verläufen der Pankreatitis sollte mit der enteralen Nahrungsaufnahme bereits wieder bei

nachlassenden Schmerzen und sinkenden Entzündungsparametern begonnen werden und nicht auf eine Normalisierung dieser gewartet werden. Bislang ist noch keine spezielle Kost dafür entwickelt worden [9, 42].

Schmerztherapie

Eine adäquate Schmerztherapie ist eine essentielle Grundlage der Therapie der akuten Pankreatitis. Ein individuelles Schmerzmanagement gemäß dem WHO-Stufenschema sollte durchgeführt werden. Bei einer milden Pankreatitis können nicht steroidale Antirheumatika (NSARs) ausreichend sein; hingegen sollte gerade bei schweren Verläufen auf Opioide und auch intravenöse Gaben zurückgegriffen werden [15, 46]. Einschränkungen dabei gibt es keine. Das Auftreten von opioidinduzierten Papillenspasmus konnte in vielen Studien widerlegt werden [3, 70, 71].

Kausale Therapie

Eine kausale Therapie ist nur in einigen Fällen möglich. So müssen Substanzen, die die Krankheit auslösen oder verschlechtern, sofort abgesetzt werden. Dazu zählen vor allem Alkohol, aber auch andere Drogen und einige Medikamente [15].

Liegt eine biliäre Pankreatitis vor, so muss die Indikation einer therapeutischen ERCP mit der Entfernung der Steine bedacht werden. Bei bestehender schwerer Pankreatitis mit Cholangitis oder persistierender Obstruktion der Gallenwege sollte umgehend eine ERCP durchgeführt werden. Bei Patienten ohne akute Cholangitis kann für 24 - 48 Stunden eine spontane Besserung abgewartet werden. Ist hingegen ein leichter Verlauf zu erwarten, ohne persistierende Obstruktion der Gallenwege, ist eine ERCP nicht indiziert [3, 42, 46, 47]. Auch muss eine zeitnahe Cholezystektomie erwogen werden, da es häufig zu Rezidiven kommt [47, 48].

Antibiotika

Der Einsatz einer prophylaktischen, antibiotischen Therapie wird heutzutage kontrovers diskutiert. Es existieren viele widersprüchliche Studien und eine Verbesserung der Mortalität und Morbidität konnte nicht belegt werden, so dass in den aktuellen Leitlinien keine Empfehlung dafür ausgesprochen wird [3, 42, 47, 53, 72–74].

1.1.8 Komplikationen

Trotz intensiver Bemühungen und häufig adäquater Therapie lassen sich Komplikationen wie Pankreasnekrosen, Pseudozysten, Organversagen und Sepsis in manchen Fällen nicht vermeiden. Diese benötigen dann eine spezielle Therapie auf einer Intensivstation und häufig auch chirurgische Eingriffe. Treten Komplikationen auf, führt dies zu einer erhöhten Mortalität von bis zu 30 % [3]. Langfristige Komplikationen sind je nach Ausprägung der Nekrosen eine Glucose-Intoleranz bis hin zu Diabetes mellitus oder auch exokrine Funktionsstörungen, die mitunter dauerhaft bestehen bleiben.

1.2 Chronische Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis ist ein langsam voranschreitender Prozess, der zu einem irreversiblen Parenchymschaden, Fibrose und Kalzifikation führen kann [47, 75]. Dadurch kann es zu einem dauerhaften Verlust der endokrinen und auch exokrinen Funktion und durch damit verbundenen Komplikationen zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität und auch der Lebenserwartung kommen [47, 76–78].

1.2.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der chronischen Pankreatitis ist gering und liegt bei 5–12 pro 100 000 Einwohner. Die Prävalenz beträgt 36,9–41,8 pro 100 000 Menschen in den USA [77].

Es gibt deutliche regionale Unterschiede am ehesten aufgrund des unterschiedlich weit verbreiteten Alkoholkonsums [4, 79, 80]. Außerdem findet sie sich häufiger bei Männern als bei Frauen [81].

Es wird in vielen Ländern eine Steigerung der Inzidenz verzeichnet. Dafür werden in der Literatur ebenfalls zwei Gründe angeführt. Zum einen verbessert sich die Bildung stetig und ist für mehr Menschen zugänglich, was dazu führt, dass nun mehr und wohl auch feinere morphologische Veränderungen des Pankreas entdeckt werden können. Zum anderen steigt vor allem in den Schwellenländern der Alkoholkonsum [4].

Die Überlebensrate nach Diagnosestellung ist zunächst wenig beeinträchtigt, sinkt jedoch im weiteren Verlauf stärker ab. So beträgt die Überlebensrate nach fünf Jahren 97 %, nach zehn Jahren zwischen 70 % und 86,3 %, nach 20 Jahren lediglich noch 45–63 % [82].

1.2.2 Ätiologie

Die häufigste Ursache der chronischen Pankreatitis ist die äthyltoxische Genese. Das attributale Risiko von Alkohol für eine chronische Pankreatitis beträgt ca. 40 % [4]. Dabei findet man diese Ursache bei Männern deutlich häufiger, nämlich in 59,4 % der Fälle einer chronischen Pankreatitis, bei Frauen hingegen nur in 28,1 % [83].

Auch der Tabakkonsum wird in neueren Studien als unabhängiger Risikofaktor dargestellt [77, 83, 84].

Bei 39,5 % kann keine Ursache gefunden werden. Man spricht hier von einer idiopathischen Genese. Dies tritt bei Frauen mit 48,0 % der Fälle deutlich häufiger auf als bei Männern mit 31,8 % [83].

Weitere Ursachen sind genetische Faktoren, Obstruktionen, autoimmune Formen der chronischen Pankreatitis, aber auch rezidivierende akute Pankreatitiden [4, 83].

1.2.3 Pathogenese

Auch wenn die genaue Pathogenese der chronischen Pankreatitis, ebenso wie die der akuten, noch nicht bis ins Detail verstanden ist, zeigt die Forschung, dass es dabei auf unterschiedlichem Wege meist durch repetitiven Zellschaden zu einer Atrophie der Azinuszellen und Fibrose im Pankreasparenchym kommt. Bei letzterem scheinen die pankreatischen Sternzellen eine zentrale Rolle zu spielen. Sie werden durch toxische Metabolite wie Ethanol, dessen Metabolite und oxidativer Stress oder aber durch Zytokine wie z.B. IL-17A, die bei der Inflammation mit Nekrose und Narbenbildung freigesetzt werden, aktiviert. Das kommt vor allem bei rezidivierenden akuten Pankreatitiden vor, die häufig der Vorläufer einer chronischen Pankreatitis sind. Dies führt zu einem irreversiblen Schaden in der Läppchen- und Inselstruktur, einer Deformierung der großen Gänge, damit zu dem Verlust des physiologischen Aufbaus des Pankreas und schließlich zu einem Verlust der exokrinen und auch endokrinen Funktion [77, 85–87]. Eine schematische Darstellung der Pathogenese einer chronischen Pankreatitis äthyltoxischer Genese zeigt Abbildung 5.

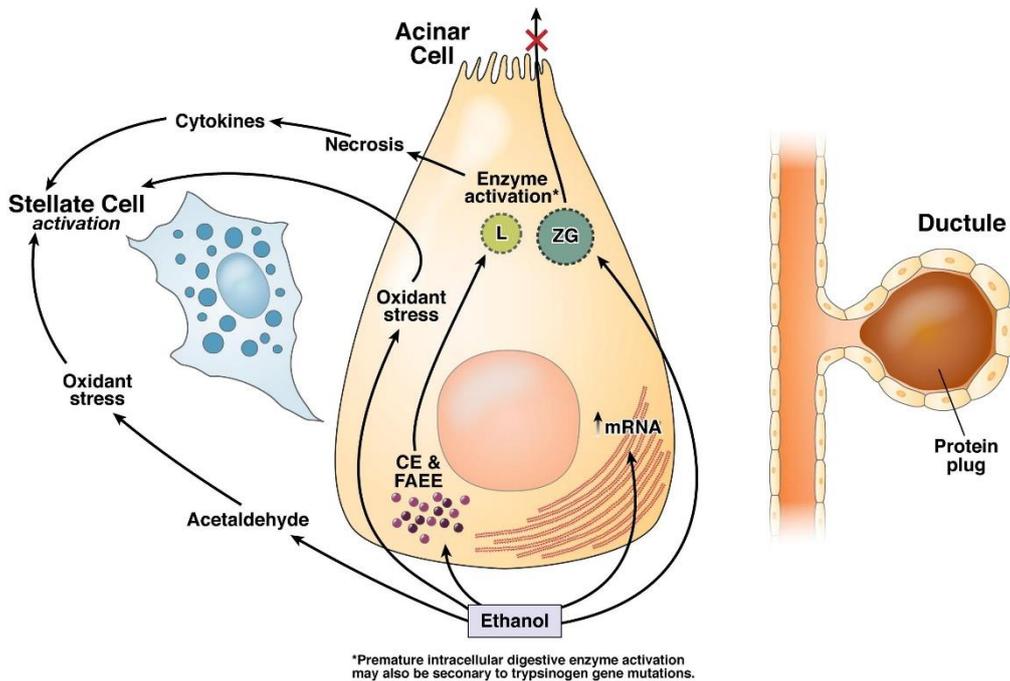


Abbildung 5: Pathogenese einer chronischen Pankreatitis äthyltoxischer Genese [85]

1.2.4 Klinik

Die klassischen Symptome einer chronischen Pankreatitis bestehen aus typischen Oberbauchschmerzen, Maldigestion, Steatorrhoe und Diabetes mellitus [75, 77].

Die chronischen Oberbauchschmerzen präsentieren sich häufig ebenfalls gürtelförmig und strahlen in den Rücken aus. Dabei werden zwei Formen beobachtet: Kurze Schmerzepisoden über einige Tage mit langen, schmerzfreien Phasen und längere Episoden mit persistierenden Schmerzen und/oder starker Schmerzexazerbation [75].

Durch den exokrinen Funktionsverlust kommt es zu einer Malabsorption der Nahrung, was sich in einem ungewollten Gewichtsverlust und Steatorrhoe auswirkt [75].

Der Diabetes mellitus ist eine Folge des Untergangs der Langerhansschen Inseln und damit der insulinproduzierenden β -Zellen, was zu einem absoluten Mangel an Insulin führt. Da es ebenso zu einem Untergang der glukagonproduzierenden α -Zellen kommt, ist die Form des Diabetes mellitus nicht durch Ketoazidosen gekennzeichnet. Auch wenn dies meist ein spätes Symptom ist, besteht es doch bei 40 - 60 % aller Patienten mit einer chronischen Pankreatitis [75, 88].

Außerdem kommt es im weiteren Verlauf zu Kalzifikationen des Pankreasparenchyms oder auch intraduktal, sowie zu der Ausbildung von (Pseudo-)Zysten, die je nach Größe und Lage zu Stenosen im Pankreas führen oder auch andere Organe beteiligen können.

Es gibt vier Phasen der chronischen Pankreatitis, die aufeinander folgen. Doch nicht jeder Patient durchläuft jede Phase; manche lassen einzelne aus und springen gleich in die nächst höhere Stufe [85, 89]:

- (1) Die präklinische Phase, bei denen der Patient keine oder lediglich uncharakteristische Beschwerden hat.
- (2) In Phase zwei leidet der Patient an rezidivierenden Episoden von akuten Pankreatitiden, jedoch noch ohne Zeichen einer chronischen Pankreatitis.
- (3) In der dritten oder auch späten Phase treten die Schmerzen zwischen den akuten Schüben der Pankreatitis häufiger auf oder können auch persistieren. Die exokrine Funktion ist deutlich reduziert. Zeichen der chronischen Pankreatitis wie Erweiterung der Gänge und Kalzifikationen des Pankreas sind in der Bildgebung zu sehen.
- (4) Die vierte oder auch finale Phase ist gekennzeichnet durch reduzierte Schmerzattacken. Patienten leiden nun sowohl an einer exokrinen als auch endokrinen Insuffizienz mit voller Ausprägung der oben genannten Symptome.

1.2.5 Diagnostik

Die Diagnose einer chronischen Pankreatitis ist nicht einfach zu stellen. In den vergangenen Jahren hat sich die Cambridge Klassifikation von 1984 etabliert, die die chronische Pankreatitis ausschließlich anhand von morphologischen Veränderungen verschiedener Bildgebungen in fünf verschiedene Stadien einteilt [90]. Auch wenn diese mit den Jahren an die neueren und genaueren Verfahren angepasst wurden, berücksichtigt sie die Funktionalität des Pankreas nicht, so dass lediglich späte Formen der chronischen Pankreatitis diagnostiziert werden können. Es werden in jedem Stadium für jedes einzelne bildgebenden Verfahren wie transabdomineller oder endosonografischer Ultraschall, CT, MRT oder auch ERCP bestimmte morphologische Veränderung angegeben, anhand derer das Stadium bestimmt wird. Die transabdominelle Ultraschalluntersuchung ist aufgrund der weiten Verbreitung und fehlenden Invasivität die primäre Untersuchung und wird dann mittels endosonografischem Ultraschall oder bei unklaren Befunden auch durch eine CT oder MRT erweitert [47, 77, 91, 92].

Funktionstest des exokrinen Pankreas

Auch wenn der Verlust der exokrinen Funktion des Pankreas erst im späten Verlauf der Krankheit auftritt, ist er oft nicht vermeidbar. Da die Diagnosestellung häufig auch erst einige

Jahre nach den ersten Symptomen erfolgt, sollte bereits zu diesem Zeitpunkt an eine Prüfung der exokrinen Funktion gedacht werden. Die klinischen Symptome wie Maldigestion und Steatorrhoe können sehr unterschiedlich ausgeprägt sein und daher nicht zuverlässig zur Diagnosestellung verwendet werden [93]. Außerdem variiert das Auftreten der exokrinen und auch endokrinen Funktionsstörungen abhängig von der Ursache der chronischen Pankreatitis. Im klinischen Alltag werden heutzutage lediglich noch nicht invasive Funktionstests durchgeführt. Die invasiven Tests haben ihre klinische Relevanz verloren. Man kann zum einen die Konzentration der Pankreaselastase 1 im Stuhl messen, da diese während der Darmpassage nicht resorbiert und unverändert ausgeschieden wird [93–95]. Alternativ gibt es den C13-Atemtest, bei dem mit dem Kohlenstoffisotop C13 markierte Fettsäuren in einer standardisierten Mahlzeit aufgenommen werden. Je nach noch vorhandener Funktion des exokrinen Pankreas variiert die Menge des in der Expiration des Patienten messbaren markierten Kohlenstoffdioxid [93, 96].

1.2.6 Therapie

Da es sich bei der chronischen Pankreatitis um einen irreversiblen Organschaden handelt, gibt es keine Therapie, die die bereits verlorene Funktion wiederherstellen kann. Ziel ist es daher die Folgen und Komplikationen dieser Erkrankung zu behandeln und somit dem Patienten eine möglichst gute Lebensqualität zu ermöglichen.

So behandelt man die in der frühen Phase einer chronischen Pankreatitis auftretenden rezidivierenden Episoden von akuten Pankreatitiden auch nach den oben genannten Therapieschemata [93].

Sehr entscheidend ist eine adäquate Schmerztherapie anhand des WHO-Stufenschemas. Häufig sind hochdosierte Opioide nötig um ein annehmbares Schmerzlevel zu erreichen. Sollte auch dies nicht mehr ausreichen, muss eine endoskopische oder auch operative Therapie überlegt werden [47, 97–99].

Die Substitution der durch den Funktionsverlust nicht mehr ausreichend vorhandenen Enzyme ist ein wesentlicher Bestandteil. So substituiert man bei exokriner Funktionsstörung das Enzym Pankreaslipase, das aus dem Schwein gewonnen wird, zu den Hauptmahlzeiten. Die Dosierung wird anhand der Lipaseaktivität bestimmt und es wird empfohlen 2 000 IE pro Gramm Fett, ca. 20 000 – 40 000 IU pro Hauptmahlzeit, einzunehmen. Häufig führt auch eine

Nahrungsaufnahme in kleineren, dafür vier- bis sechsmal täglichen Mahlzeiten zu einer Verbesserung der Absorption [18, 85, 93, 100, 101].

Bei einem Untergang der endokrinen Funktion entsteht ein absoluter Mangel an Insulin. Aufgrund des zusätzlich bestehenden Glukagonmangels und damit verbundenen erhöhten Hypoglykämierisiko mit reduzierter Lebenserwartung profitieren die Patienten meist von einem milden, einfachen Insulinregime [75, 85, 102].

Die Folgen einer chronischen Pankreatitis sind vielfältig und weitreichend. Dazu gehören (Pseudo-)Zysten, intraduktale oder parenchymale Kalzifikationen, Obstruktionen des Gallengangs oder des Duodenums und ein erhöhtes Malignomrisiko. Häufig sind endoskopische und operative Eingriffe erforderlich, deren Indikationen jedoch stets streng gestellt und auch mit dem Allgemeinzustand des Patienten abgewogen werden sollten [85, 93]. Eine weitere Option zur Behandlung der chronischen Pankreatitis ist die totale Pankreaektomie mit ggf. Autotransplantation der Inselzellen. Dieses Verfahren wird jedoch nur in spezialisierten Zentren angewandt und in der Literatur noch kontrovers diskutiert [18].

2 GRUNDLAGEN DER ERCP

Die ERCP ist ein seit 1968 in der Humanmedizin angewandtes Verfahren [103]. Mit dieser Technik kann die Darstellung des biliopankreatischen Systems erfolgen und die länger bestehenden, diagnostischen oder später entwickelten, therapeutischen Verfahren durchgeführt werden. Durch die mit der Zeit deutlich verbesserte Bildgebung mittels EUS und MRCP ist die Durchführung einer rein diagnostischen ERCP inzwischen obsolet [103–105].

2.1 Indikationen der ERCP

Die Indikation einer ERCP ist heutzutage durch die verbesserten Möglichkeiten der Bildgebung und minimalinvasiver Eingriffe sehr genau zu prüfen. Die Durchführung einer rein diagnostischen ERCP ist durch deutlich risikoärmere Möglichkeiten der Bildgebung, wie MRT, MRCP und EUS, heutzutage nicht mehr indiziert. Die absolut häufigste Indikation einer ERCP ist die Choledocholithiasis [105–108].

Biliäre Indikationen [105, 107]

- Choledocholithiasis
- Primäre sklerosierende Cholangitis

- Unklare biliäre Strikturen
- Sphinkter of Oddi Dysfunktion
- Benigne und maligne Gallengangstrikturen
- Periapulläres Divertikel
- Akute Cholangitis
- Gallengangleckage

Pankreatische Indikationen [106, 107]

- Pankreasgangsteine
- Pankreasgangstrikturen
- Flüssigkeitsansammlungen (Pseudozysten, Nekrosen)
- Pankreasgangleckage

Aufgrund der Vielfalt der Indikationen einer ERCP gibt es einige, unterschiedliche Verfahren, um das vorgesehene Ziel zu erreichen [105–107, 109]:

Diagnostische Verfahren

- Kontrastmitteldarstellung der Gallen- und Pankreasgänge
- Gewinnung von Galle und Pankreassekret
- Biopsie und Zytologie
- Direkte Cholangio- und Pankreatikographie
- Sphinkter of Oddi Manometrie

Therapeutische Verfahren

- Steinentfernung aus Gallen- oder Pankreasgang
- Stenteinlage in den Gallen- oder Pankreasgang
- Sphinkterotomie
- Ballondilatation
- Drainage von Galle oder Pankreassekret, Pseudozysten oder Verhalten
- Radiofrequenzablation

2.2 Vorbereitung der Untersuchung

Zur Indikationsstellung nach oben genannten Kriterien und zum Ausschluss von Differentialdiagnosen können nach ausführlicher Anamnese, klinischer Untersuchung und der Bestimmung von Laborparametern wie Gerinnungsstatus, Entzündungsparametern, Serum-Lipase, Transaminasen oder Cholestaseparametern noch weitere vorangehende Untersuchungen wie eine Sonografie, eine MRT/MRCP oder CT nötig sein. Wurde im Anschluss die Indikation für eine ERCP gestellt, hat am Tag vor der Untersuchung eine ärztliche Aufklärung in mündlicher und schriftlicher Form zu erfolgen. Dabei ist ein besonderes Augenmerk auf eventuell vorhandene Allergien, z.B. auf Kontrastmittel oder die bei der Sedierung verwendeten Medikamente, und bei dem Patienten vorhandene Vorerkrankungen, die bei der Untersuchung zu Komplikationen führen können, wie z. B. Herz-Kreislaufkrankungen oder eine (beginnende) Sepsis, zu legen. Sollte eine akute Cholangitis bestehen, ist die periinterventionelle Gabe eines Antibiotikums indiziert, nicht aber routinemäßig, prophylaktisch bei einer ERCP [110, 111].

Die Untersuchung ist am nüchternen Patienten durchzuführen und zuvor ist eine Spiegelung des oberen Gastrointestinaltrakts, sowie eine endosonografische Untersuchung der Gallen- und Pankreasanatomie auf eventuell vorhandene Besonderheiten empfohlen.

2.3 Instrumentarium

Zur Durchführung einer ERCP benötigt man ein flexibles Duodenoskop mit Seitblickoptik, die einen direkten Blick auf die Papilla duodeni ermöglicht. Wie oben erwähnt, hat der Großteil der durchgeführten ERCPs eine therapeutische Indikation, so dass hierfür die etwas größere Variante des Duodenoskops mit einem Durchmesser von 12,6 mm benötigt wird, welches einen Arbeitskanal von bis zu 4,9 mm Durchmesser enthält [105]. Durch diesen können je nach Indikation verschiedene Arbeitsgeräte wie Führungsdrähte, Papillotome, Steinextraktionskörbe, Nadelmesser, Lithotripter, Kontrastmittelkatheter, Bougies, Ballon- und Dilatationskatheter sowie Zytologiebürsten vor und in den Gallen- bzw. Pankreasgang geschoben werden. Es besteht auch die Möglichkeit über diesen Kanal ein zweites, kleines Videoendoskop vorzuschieben, um den Gallen- oder Pankreasgang direkt spiegeln zu können, die sogenannte Mother-Baby-Scope Technik. Dies erfordert einen sehr routinierten Untersucher, der mit zwei Endoskopen und zusätzlich einem sehr kleinen, nur bis 1,2 mm großen Arbeitskanal im kleinen Endoskop zurechtkommt [112].

Zusätzlich wird noch eine Röntgenanlage benötigt, um die anatomischen Strukturen anhand des applizierten Kontrastmittels und der Lage der einliegenden Instrumente darstellen zu können.

2.4 Ablauf der Untersuchung

Bei der Untersuchung liegt der Patient in Bauchlage und seine Vitalparameter werden anhand eines EKG-Monitors und Pulsoxymeters überwacht. Da gerade bei therapeutischen ERCPs ein erhöhtes Infektionsrisiko für den Patienten besteht, ist auf eine strenge Einhaltung der Hygienerichtlinien zu achten.

Ist der Patient richtig gelagert, bekommt er eine Sedierung mit Propofol und/oder Benzodiazepinen, meist Midazolam, sowie eine Sauerstoffvorlage für die Zeit der Sedierung [113, 114]. Ist der Patient ausreichend sediert, wird das Duodenoskop oral eingeführt und unter Sicht durch den Magen bis in das Duodenum vorgeschoben. Ist die Optik auf die Papilla duodeni major eingestellt, beginnt der Versuch die Papille zu sondieren. Dies gelingt vor allem bei naiven Papillen nicht immer ohne Probleme. Sollte auch nach mehreren Versuchen keine Sondierung gelingen, ist über eine Precut-Papillotomie mit dem Nadelmesser nachzudenken. Sollte eine starke Darmmotilität die Ursache des Nichtgelingens sein, kann die Gabe eines Spasmolytikums Abhilfe schaffen. Ist eine Sondierung der Papille gelungen, wird ein Draht in den gewünschten Gang blind vorgeschoben. Man kann Anhand der Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen und dem dort sichtbaren Verlauf der einliegenden Drähte erkennen, in welchem Gang man sich befindet. Ist man in dem gewünschten Gang, kann man durch die Applikation von Kontrastmittel eventuelle Stenosen oder Steine, die sich durch Kontrastmittelaussparungen zeigen, darstellen. Hierbei ist wichtig zu bedenken, dass sich auch versehentlich in die Gallengänge eingebrachte Luft als Kontrastmittelaussparungen zeigen und somit mit Steinen verwechselt werden kann [107]. Je nach Indikation wird dann die entsprechende Therapie wie z. B. die Extraktion der Steine mittels Steinextraktionskorb oder eine Papillotomie und Stenting des Gallengangs zur Sicherstellung des Galleabflusses durchgeführt. Ist die Therapie erfolgreich gelungen, muss auf einen gewährleisteten Galleabfluss, das Fehlen von Blutungen und Perforationen geachtet werden. Anschließend kann das Duodenoskop unter Absaugung der zur besseren Sicht eingebrachten Luft zurückgezogen werden.

Der Patient wird im Anschluss an seine Untersuchung stationär oder in einem Aufwachraum für eine gewisse Zeit überwacht.

2.5 Komplikationen

Auch wenn die ERCP heutzutage ein sicheres und etabliertes Verfahren ist, kommt es doch zu einer im Vergleich zu anderen endoskopischen Eingriffen hohen Rate an möglichen Komplikationen [108]. Die Gesamtrate an Komplikationen bei der ERCP mit Sphinkterotomie wird in der Literatur zwischen 3,4 % - 15,7 % angegeben [115–117]. Die prozedurbezogene Gesamtmortalität liegt zwischen 0,1 % - 0,5 % [117, 118]. Die häufigste Komplikation ist die akute Post-ERCP-Pankreatitis, auch PEP genannt, deren Inzidenz in der Literatur zwischen 3,4 % bei unselektionierten Patienten und bis zu 15,1 % bei Hochrisiko-Patienten angegeben wird [104, 118, 119]. Zu den häufigeren Komplikationen zählen noch Nachblutungen (0,8 % - 3,6 %), Perforationen (0,2 % - 1 %) und akute Cholangitis (1,0 % - 2,1 %) [108, 115, 116, 118, 120, 121]. Auch kardiopulmonale Komplikationen (1,2 %) oder Reaktionen auf die bei der Sedierung applizierten Medikamente oder das Kontrastmittel können auftreten [118]. Daher ist die genaue Anamnese der Vorgeschichte und bestehenden Vorerkrankungen sowie eine strenge Indikationsstellung mit der Vermeidung von unnötigen ERCPs und damit Reduzierung der Komplikationen wichtig. Auch hat eine adäquate Sedierung einen positiven Einfluss auf die Komplikationsrate [113].

3 GRUNDLAGEN DER POST-ERCP-PANKREATITIS

Wie bereits oben beschrieben ist die Post-ERCP-Pankreatitis die häufigste, klinisch relevante Komplikation einer ERCP. Auch wenn der Großteil der Fälle einen milden, selbstlimitierenden Verlauf nimmt, kommt es in seltenen Fällen zu einer schweren, nekrotisierenden akuten Pankreatitis mit hoher Morbidität und Mortalität [121–123].

3.1 Epidemiologie

Die Inzidenz schwankt in der Literatur stark. Bei unselektionierten Patienten wird sie in der Literatur meist zwischen 3,47 % und 9,7 % angegeben und kann bei Hochrisikopatienten auf bis zu 15,1 % ansteigen [104, 124]. Davon nehmen bis zu 90 % einen milden oder moderaten Verlauf (mild: 44,8 %, moderat: 43,8 %). Allerdings verlaufen auch 11,4 % der Fälle schwer mit

einem deutlich verlängerten Krankenhausaufenthalt, erhöhter Morbidität und Mortalität [119, 122]. Die Mortalität der PEP beträgt 0,15 % [104].

3.2 Pathophysiologie

Die genaue Pathophysiologie der PEP ist, ebenso wie die der akuten Pankreatitis, noch nicht genau verstanden. Es gibt in der Literatur folgende Erklärungsansätze [108, 125–128]:

- **Mechanische Obstruktion des Pankreasgangs:** Das führt dazu, dass das Pankreassekret nicht ungehindert abfließen kann. Die Folge davon ist eine Autodigestion des Pankreasgewebes, was wiederum zu einer Inflammationsreaktion im Pankreas führt. Ausgelöst wird diese mechanische Obstruktion durch Traumata an der Papille mit nachfolgendem Ödem, Ödem aufgrund eines thermischen Schadens nach Sphinkterotomie oder Spasmus des Musculus sphincter of Oddi.
- **Erhöhter hydrostatischer Druck im Pankreasgang:** Durch den Verschluss des Ganges nahe am pankreatischen Sphinkter, zum Beispiel aufgrund eines Steines im Gallengang oder einer Applikation einer großen Menge Kontrastmittel, aber auch durch eine Sphinktermanometrie ohne Aspiration, kann diese Druckerhöhung ausgelöst werden. Dadurch tritt das Pankreassekret in das Pankreasgewebe über. Hier ist ebenfalls die Folge die Autodigestion und Inflammation.
- **Mikrobiologische Faktoren:** Durch eine duodenale Kontamination kann es zu einer direkten Infektion des Pankreas kommen. Auch der endoskopische Kanal oder die Geräte können eine Infektionsquelle darstellen.
- **Epithelschaden:** Die Kanülierung des Pankreasgangs mit endoskopischen Geräten führt zu einem direkten Epithelschaden.
- **Sonstige Faktoren:** Chemische und allergologische Reaktionen auf das Kontrastmittel können bei der Entstehung einer PEP ebenfalls eine Rolle spielen.

3.3 Risikofaktoren

Aufgrund der hohen, klinischen Relevanz der PEP ist es von großer Bedeutung, deren Risikofaktoren zu kennen um diese, soweit möglich, zu vermeiden oder zumindest geeignete Präventionsmaßnahmen ergreifen zu können. Bereits in der Vergangenheit wurde in der Forschung großes Augenmerk darauf gelegt und es ist auch Ziel dieser Arbeit, die bereits in

der Literatur beschriebenen Risikofaktoren zu bestätigen, eventuell neue zu finden und diese zu bestätigen.

Die Risikofaktoren einer PEP können in patientenbezogene und untersuchungsbezogene unterteilt werden [108, 122, 129, 130]:

Patientenbezogene Risikofaktoren

Höchst wahrscheinliche Risikofaktoren	Wahrscheinliche Risikofaktoren
(V.a.) Sphinkter of Oddi Dysfunktion (SOD)	Vorangegangene PEP
Weibliches Geschlecht	Junges Alter (< 50 Jahre)
Vorangegangene Pankreatitis	Normwertiges Serumbilirubin
Rezidivierende akute Pankreatitis	Keine chronische Pankreatitis
	Nicht dilatierter Gallengang

Tabelle 2: Patientenbezogene Risikofaktoren

Untersuchungsbezogene Risikofaktoren

Höchst wahrscheinliche Risikofaktoren	Wahrscheinliche Risikofaktoren
Schwierige Kanülierung des Gallengangs	Transpankreatische Sphinkterotomie
Kanülierung des Pankreasgangs	Precut Sphinkterotomie
Injektion von KM in den Pankreasgang	Ballondilatation des Gallengangs
	Inkomplette Steinextraktion des Gallengangs
	Intraduktale Sonografie

Tabelle 3: Untersuchungsbezogene Risikofaktoren. KM: Kontrastmittel

3.4 Diagnostik und Klassifikation

In den verschiedenen Studien werden unterschiedliche Definitionen der PEP angewandt, da bis heute keine einheitliche Definition existiert, sondern zwei unterschiedliche im klinischen Alltag gebraucht werden.

Die Konsensus Kriterien von Cotton et al. [131] wurden 1991 entwickelt, welche eine Definition darstellen, aber auch die Schweregrade einteilen. Die initiale Definition beschreibt die PEP als klinische Pankreatitis mit einem mindestens dreifach über der Norm erhöhtem Serum-Amylasewert mehr als 24 Stunden nach dem Eingriff, die eine stationäre Aufnahme oder eine Verlängerung des stationären Aufenthalts nötig macht. Der Schweregrad der

Pankreatitis wird vornehmlich anhand der Länge des Krankenhausaufenthaltes eingeteilt. So ist eine milde Pankreatitis mit einem Krankenhausaufenthalt von zwei bis drei Tagen, eine moderate von vier bis zehn Tagen und eine schwere Pankreatitis mit einem stationären Aufenthalt von mehr als zehn Tagen oder mit dem Auftreten von Phlegmone, Pseudozysten oder benötigten Interventionen definiert. Im Verlauf führten Freeman et al. mehrere Modifikationen ein, wie die Definition von neuen oder verschlimmerten, abdominellen Schmerzen anstelle von klinischer Pankreatitis sowie den Gebrauch von Serum-Lipase anstelle der Amylase [121].

Die zweite gebräuchliche Definition entspricht den Atlanta-Kriterien für die akute Pankreatitis [40]. Auch wenn diese für die akute Pankreatitis entwickelt wurden und dadurch einige Limitationen bestehen, werden sie bei der PEP angewandt mit dem Zusatz, dass die klinischen Symptome im zeitlichen und damit kausalen Zusammenhang mit der ERCP stehen. Die drei oben genannten Kriterien, von denen zwei erfüllt sein müssen, bleiben dieselben, ebenso wie die Einteilung der Schweregrade.

3.5 Therapie

Die Therapie einer PEP ähnelt sehr der einer akuten Pankreatitis anderer Genese. Wichtige Bestandteile hierbei sind eine intensive, adäquate Flüssigkeitssubstitution und eine gemäß dem WHO-Stufenschema durchgeführte Schmerztherapie. Orale Ernährung sollte ebenso frühzeitig und bei Bedarf eine antibiotische Therapie begonnen werden.

3.6 Präventive Maßnahmen

Durch die hohe klinische Relevanz der PEP ist auch der Versuch der Prävention seit vielen Jahren Gegenstand der Forschung. Im Juni 2014 wurde von der European Society of Gastrointestinal Endoscopy die aktualisierte Version der Leitlinie zur Prophylaxe einer PEP herausgegeben [122]. Diese empfehlen die rektale Gabe von 100 mg Diclofenac oder Indomethacin bei jedem Patienten, bei dem keine Kontraindikationen bestehen [122, 132, 133]. Außerdem wird für Patienten mit einem hohen Risikoprofil die systematische Einlage eines 5 French Pankreasstents für fünf bis zehn Tage empfohlen [122, 134].

II FRAGESTELLUNG UND MOTIVATION

Die Post-ERCP-Pankreatitis ist die häufigste und auch schwerwiegendste Komplikation einer ERCP, insbesondere bei schwerem Verlauf. Ihre Risikofaktoren zu definieren ist ein wichtiger Bestandteil für die Reduktion der Häufigkeit. Dies ist von großem klinischem Stellenwert. In dieser Studie wurde eine große Anzahl an Patienten, bei denen zum ersten Mal eine ERCP durchgeführt wurde, hinsichtlich der Risikofaktoren für das Auftreten einer PEP untersucht. Damit handelt es sich um eine selektive Patientengruppe mit naiven Verhältnissen an der Papilla Vateri, die einer besonderen Betrachtung und Analyse der speziellen Risikofaktoren bedarf.

Die Fragestellung dieser Dissertation:

Wie hoch ist das Risiko für das Auftreten einer PEP bei primären ERCPs mit Indikationen im Gallengang? Was sind die Risikofaktoren für eine PEP in dieser selektiven Patientengruppe?

III PATIENTEN UND METHODEN

1 PATIENTENPOPULATION

Für diese Arbeit wurden alle Patienten der medizinischen Endoskopie des Universitätsklinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, bei denen im Zeitraum vom 1.12.2010 bis 31.10.2013 jeweils zum ersten Mal eine ERCP durchgeführt wurde, in die Studie aufgenommen. In diesen 35 Monaten wurden insgesamt 1 425 ERCPs durchgeführt, von denen 463 primäre ERCPs waren. Davon mussten aufgrund der unten genannten Ausschlusskriterien weitere 59 Patienten ausgeschlossen werden. Die Daten der verbleibenden 404 Patienten wurden retrospektiv in einer internationalen, internetbasierten Datenbank erfasst und bei der endgültigen Auswertung eingeschlossen.

1.1 Einschlusskriterien

Alle Patienten, bei denen in der medizinischen Endoskopie im Universitätsklinikum rechts der Isar eine ERCP im oben angegebenen Zeitraum durchgeführt wurde und die zuvor noch zu keinem Zeitpunkt eine ERCP bekommen hatten, wurden retrospektiv in die Studie eingeschlossen.

1.2 Ausschlusskriterien

Alle Patienten, die bereits eine ERCP oder auch lediglich eine Papillotomie bzw. Sphinkterotomie erhalten hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenso führte eine Indikation, die eine Kanülierung des Pankreasganges nötig macht, wie eine Pankreatikolithiasis oder Pankreasgangstenose zum Ausschluss aus der Studie. Auch führte eine zum Zeitpunkt der Durchführung der ERCP bereits bestehende, akute Pankreatitis oder chronische Pankreatitis während einer Exazerbation zum Ausschluss aus der Studie, während eine chronische Pankreatitis im schubfreien Intervall kein Ausschlusskriterium darstellte. Als Parameter einer zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehenden Pankreatitis wurde ein Serum-Lipase-Wert höher als dreifach über der Norm (> 180 IU/L) festgesetzt.

2 STUDIENDESIGN

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, die die Bestimmungen der Deklaration von Helsinki [135] erfüllt und von der lokalen Ethikkommission, der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München, genehmigt wurde (Projekt-Nummer: 321/14).

Da es sich hierbei um eine rein retrospektive Datenanalyse mit pseudonymisierten Daten handelt, war laut der lokalen Ethikkommission das Vorliegen eines schriftlichen informed consent nicht nötig.

2.1 Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die Häufigkeit einer PEP innerhalb von fünf Tagen nach der durchgeführten ERCP. Ebenso zählte die Auswertung von bereits in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren, sowie das Erkennen von neuen Risikofaktoren in einem spezialisierten Zentrum zu den primären Endpunkten. Sekundäre Endpunkte waren präventive Maßnahmen als Prophylaxe einer PEP und die Komplikationen einer PEP.

3 DATENBANK

Alle Studienpatienten wurden in einer internationalen, internetbasierten Datenbank erfasst, welche im Rahmen der PEPSI-Studie angelegt wurde unter <http://www.ercp-register.com/>. Die PEPSI-Studie war eine prospektive, randomisierte und multizentrische Studie, die Vorlage für die Erfassung dieser Patienten war. Diese Datenbank war ein ausführliches ERCP-Protokoll, in dem die Indikation, Risikofaktoren, Verlauf und Komplikationen der Untersuchung erfasst wurden. Die Daten wurden aufgrund von datenschutzrechtlichen Gründen in pseudonymisierter Form und passwortgeschützt abgespeichert. Jedes an der PEPSI-Studie teilnehmende Zentrum hatte seine eigenen Zugangsdaten. Anhand dieser Zugangsdaten konnte man die Daten der Patienten in der Datenbank erfassen, sowie die Datenbank mit allen auch von anderen Zentren erfassten Teilnehmern herunterladen.

4 PROCEDERE

Zur Erfassung der Patienten wurden in dem Programm ENDOBASE der Firma OLYMPUS, welches die II. Medizinische Klinik des Universitätsklinikums rechts der Isar München für ihre

Berichte der Endoskopien verwendet, verschiedene Filter verwendet, um zunächst ausschließlich die durchgeführten ERCP-Untersuchungen ohne Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD), Koloskopie oder perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD) herauszufiltern. Anschließend wurde bei jeder ERCP innerhalb des oben angegebenen Zeitraums überprüft, ob es sich um eine primäre ERCP handelt. Dazu wurde zum einen nach gegebenenfalls bereits vorhandenen ERCP-Berichten früheren Datums in dem Programm gesucht, welches zum Ausschluss aus der Studie führte. Zum anderen, wenn keine im Vorfeld durchgeführten ERCPs dokumentiert waren, wurde der Bericht nach bestimmten Stichwörtern, die auf eine primäre ERCP hindeuten, durchsucht. Diese Stichwörter waren: naive Papille, primäre Sondierung der Papille und Sphinkterotomie oder Papillotomie. Dadurch wurden von 1 425 durchgeführten ERCPs 463 als primäre ERCPs identifiziert. Bei 37 Patienten bestand die Indikation für eine beabsichtigte Kanülierung des Pankreasgangs, so dass diese ausgeschlossen wurden. Bei 22 Patienten bestand mindestens eines der anderen oben genannten Ausschlusskriterien, so dass schließlich 404 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Anschließend wurden der ERCP-Bericht, die Laborwerte, die Arztbriefe sowie die archivierten Patientenkurven und -akten im SAP eingesehen und daraus die benötigten Daten in die Datenbank eingetragen. Da es sich dabei um eine retrospektive Studie handelt, konnten die zu dem Zeitpunkt der Datenerhebung fehlenden Daten nicht nachgetragen werden, so dass der Datensatz nicht komplett, jedoch annähernd vollständig ist.

Bei den Laborwerten war vor allem der prä- und innerhalb von 24 Stunden der postprozedurale Serum-Lipase-Wert von Interesse, sowie der Bilirubinwert vor der Untersuchung.

Anhand der Eintragungen in der Kurve und dem Arztbrief wurde der klinische Verlauf, das Vorhandensein von abdominellen Schmerzen, sowie der Bedarf an Analgetika ermittelt und auch dies in die Datenbank eingetragen.

5 DEFINITIONEN

5.1 Definition einer PEP

Die Diagnose einer Pankreatitis wurde angelehnt an die Atlanta-Kriterien gestellt. Die Kombination von abdominellen Schmerzen, aus der Kurve erkennbar als Eintrag oder

erhöhtem Schmerzmittelbedarf, mit einer Erhöhung der Serum-Lipase über das Dreifache der oberen Norm (> 180 IU/L) am Tag nach der ERCP wurde als Pankreatitis angesehen. Zeigten die Patienten nach der ERCP lediglich abdominelle Beschwerden ohne Lipase-Erhöhung, wurden die Schmerzen nicht als PEP bedingt gewertet. Eine isolierte Lipase-Erhöhung ohne dokumentierte, abdominelle Beschwerden, wurde als Hyperlipasämie ohne Pankreatitis angesehen.

5.2 Anzahl der Sondierungsversuche

In der Datenbank wurde die Anzahl der Sondierungsversuche, die benötigt wurden um die Papilla Vateri das erste Mal zu sondieren, dokumentiert. Eine leichte Sondierung war definiert als eine gelungene Sondierung bei bis zu fünf Sondierungsversuchen. Gelang die Sondierung erst nach mehr als fünf Versuchen, wurde dies als schwierige Sondierung gewertet.

5.3 Häufigkeit der Durchführung einer ERCP

In dem betrachteten Zeitraum von 35 Monaten wurden in unserem Zentrum 1 425 ERCPs von 12 verschiedenen Untersuchern durchgeführt. So führt im Durchschnitt jeder Untersucher 40 ERCPs pro Jahr durch, was an der Grenze zu einem high volume - Zentrum liegt.

6 STATISTISCHE METHODEN

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics 23 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Deskriptive Daten werden angegeben mittels Mean \pm Standardabweichung, sofern die Daten normalverteilt waren. Waren sie dies nicht, erfolgte die Angabe mittels Median (Range; Interquartile Range, IQR). Explorative Daten wurden mittels Chi-Quadrat-Test ausgewertet, zur Berechnung der Odds Ratio, sowie mittels Spearman's Korrelation zur Überprüfung einer statistischen Korrelation von vermeintlichen Risikofaktoren und PEP, akzidentieller Kanülierung des Pankreasgangs, sowie schwieriger Sondierung der Papilla duodeni major. P-Werte $< 0,05$ galten als statistisch signifikant.

IV ERGEBNISSE

1 PATIENTENEIGENSCHAFTEN

Im Beobachtungszeitraum von Dezember 2010 bis Oktober 2013 wurden am Klinikum rechts der Isar insgesamt 1 425 ERCPs durchgeführt. Davon waren 463 primäre ERCPs. Das bedeutet, diese Patienten erhielten zum ersten Mal eine solche Untersuchung. Bei 37 Patienten bestand eine Indikation zur therapeutischen Kanülierung des Pankreasgangs, was zum Ausschluss aus der Studie führte. Ebenfalls ausgeschlossen wurden 22 Patienten, die zum Zeitpunkt der ERCP an einer akuten Pankreatitis litten. Somit wurden die statistischen Auswertungen mit 404 Patienten durchgeführt.

1.1 Patientencharakterisierung

Zunächst wurden die Patientencharakteristika betrachtet. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt. 191/404 (47,3 %) Patienten waren weiblich, so dass eine annähernd gleiche Verteilung des Geschlechts vorlag. Das mediane Alter lag bei 67 Jahren (IQR: 56 – 75 Jahren). Ein Körpergewicht war bei 309 Patienten dokumentiert, der Median lag hier bei 74,0 kg (IQR: 62,0 – 84,0 kg). Bei 305 Patienten fand sich in den Daten eine Körpergröße. Der Mittelwert davon lag bei 171 cm mit einer Standardabweichung von ± 10 cm. Aus diesen Daten konnte bei 302 Patienten ein BMI berechnet werden, dessen Median bei 24,9 kg/m² lag (IQR: 21,8 - 28,4 kg/m²). Er liegt somit an der Grenze zwischen Normalgewicht und Präadipositas.

Baseline Charakteristika

Weibliches Geschlecht (n = 404)	191/404 (47,3 %)
Alter, Jahre (n = 404)	67 (17 - 94; 56 - 75)
Körpergewicht, kg (n = 309)	74,0 (36,5 - 185,0; 62,0 - 84,0)
Körpergröße, cm (n = 305)	171 \pm 10
BMI, kg/m ² (n = 302)	24,9 (15,6 - 64,0; 21,8 - 28,4)

Tabelle 4: Baseline Charakteristika. Daten werden angegeben in Anzahl (%), Median (Range; Interquartilsrange 25 – 75 %), Mittelwert \pm Standardabweichung

1.2 Weitere Patienteneigenschaften

In der Datenbank wurden jeweils auch die Weite des Gallengangs und die Höhe des Serumbilirubins erfasst. Die Weite des Gallengangs konnte bei 337 Patienten ermittelt werden. Der Median lag bei 10,0 mm (IQR: 7,0 – 13,0 mm). Bei 112/337 (33,2 %) war der Gallengang mit einer Weite von < 8,0 mm nicht erweitert. Die Höhe des Serumbilirubins zum Zeitpunkt der ERCP lag bei 375 Patienten vor. Der Median betrug 3,5 mg/dL (IQR: 1,0 – 7,9 mg/dL). Ein normwertiges Serumbilirubin ist definiert als < 1,2 mg/dL und fand sich bei 115/375 (30,7 %) Patienten. Alle Daten zeigt Tabelle 5.

Weitere Patienteneigenschaften

Weite des Gallengangs, mm (n = 337)	10,0 (2,2 - 27,0; 7,0 - 13,0)
Nicht erweiterter Gallengang	112 (33,2 %)
Höhe des Serumbilirubins, mg/dL (n = 375)	3,5 (0,1 - 49,3; 1,0 - 7,9)
Normwertiges Serumbilirubin	115 (30,7 %)

Tabelle 5: Weitere Patienteneigenschaften. Daten werden angegeben in Anzahl (%), Median (Range; Interquartilsrange 25 – 75 %)

2 VORERKRANKUNGEN DER PATIENTEN

Es wurden in der Datenbank die klinisch relevanten Vorerkrankungen erfasst, die in der Literatur bereits als Risikofaktor für eine PEP beschrieben sind. Diese Daten zeigt Tabelle 6. Eine chronische Pankreatitis war bei 12/404 (3,0 %) Patienten zum Zeitpunkt der ERCP bereits diagnostiziert worden. Bei 16/404 (4,0 %) Patienten fand sich in der medizinischen Vorgeschichte eine bereits ausgeheilte akute Pankreatitis. Bei 73/404 (18,1 %) Patienten wurde vor Durchführung der ERCP die Gallenblase operativ entfernt. Der Befund eines juxtapapillären Divertikels bestand bei 51/404 (12,6 %) Patienten. Es war allerdings bei keinem Patienten in unserer Datenbank eine SOD dokumentiert.

Vorerkrankungen der Patienten	Häufigkeit (n = 404)
Chronische Pankreatitis	12 (3,0 %)
Zustand nach akuter Pankreatitis	16 (4,0 %)
Zustand nach Cholezystektomie	73 (18,1 %)
Juxtapapilläres Divertikel	51 (12,6 %)
Sphinkter of Oddi Dysfunktion	0 (0,0 %)

Tabelle 6: Vorerkrankungen der Patienten. Daten werden angegeben in Anzahl (%)

3 INDIKATIONEN DER ERCP

Tabelle 7 zeigt die Verteilung der Indikationen, die zur Durchführung der ERCP geführt haben. 166/404 (41,1 %) Patienten wurden aufgrund einer Choledocholithiasis der ERCP unterzogen, die damit die häufigste Indikation darstellt, gefolgt von der Indikation Ikterus unklarer Genese bei 112/404 (27,7 %) Patienten. Die dritte Gruppe der Indikationen war die Gallengangstenose unterschiedlicher Genese mit 105/404 (26,0 %). Bei 74/404 (18,3 %) Patienten war sie malignen Ursprungs, eine benigne Gallengangstenose fand sich bei 12/404 (3,0 %) Patienten und bei 19/404 (4,7 %) Patienten war die Entität der Stenose bei Indikationsstellung der ERCP unklar. Weitere, andere Indikationen wurden bei 21/404 (5,2 %) Patienten gestellt.

Indikation der ERCP	Häufigkeit (n = 404)
Choledocholithiasis	166 (41,1 %)
Ikterus unklarer Genese	112 (27,7 %)
Maligne Gallengangstenose	74 (18,3 %)
Benigne Gallengangstenose	12 (3,0 %)
Unklare Gallengangstenose	19 (4,7 %)
Weitere Indikationen	21 (5,2 %)

Tabelle 7: Indikationen der ERCP. Daten werden angegeben in Anzahl (%)

4 DIAGNOSEN NACH DER ERCP

Die Diagnosen, die nach der ERCP vergeben wurden, gleichen nicht in jedem Fall der Indikationsstellung. Auch hier war die häufigste Diagnose die Choledocholithiasis mit 175/404 (43,3 %). Die Ursache des Ikterus konnte nicht immer geklärt werden, so dass die Diagnose Ikterus unklarer Genese bei 16/404 (4,0 %) Fällen bestehen blieb. Eine Gallengangstenose wurde bei 157/404 (38,9 %) Patienten als Diagnose gestellt, was deutlich häufiger ist als bei den Indikationen. Davon wurden 22/404 (5,4 %) als benigne angegeben, 108/404 (26,7 %) waren maligner Genese und bei 27/404 (6,7 %) Fällen blieb auch nach der Untersuchung die Entität unklar. Bei den verbliebenen 56/404 (13,8 %) Patienten traf keine der Auswahlmöglichkeiten der Datenbank als Diagnosekriterium zu. Tabelle 8 stellt die Daten zusammen.

Diagnose nach der ERCP	Häufigkeit (n = 404)
Choledocholithiasis	175 (43,3 %)
Ikterus unklarer Genese	16 (4,0 %)
Benigne Gallengangstenose	22 (5,4 %)
Maligne Gallengangstenose	108 (26,7 %)
Unklare Gallengangstenose	27 (6,7 %)
Andere Diagnose	56 (13,8 %)

Tabelle 8: Diagnose nach der ERCP. Daten werden angegeben in Anzahl (%)

5 UNTERSUCHUNGSEIGENSCHAFTEN

Es gibt verschiedene Faktoren, die während der Untersuchung das Risiko zur Entstehung einer PEP erhöhen können. Ihr Einfluss darauf wurde in dieser Arbeit untersucht.

Eine Notfall-ERCP wurde in 49/404 (12,2 %) Fällen durchgeführt. Dies kann dazu führen, dass die ERCP außerhalb der regulären Dienstzeiten durchgeführt werden muss, da sie nicht bis zum nächsten Tag warten kann. Diese Eigenschaft der ERCP wird im Folgenden als „on call“ bezeichnet und trat bei 15/404 (3,7 %) Patienten auf.

Die Anzahl der Versuche, die zu Beginn der Untersuchung benötigt wurden um die Papilla duodeni major zu sondieren, wurde in zwei Gruppen unterteilt. Eine einfache Sondierung lag bei einer erfolgreichen Sondierung nach bis zu fünf Versuchen vor. Wurden mehr Versuche benötigt, spricht man von einer schwierigen Sondierung. Diese trat in 198/404 (49,0 %) Fällen, also annähernd der Hälfte der Untersuchungen auf.

Eine akzidentielle Kanülierung des Pankreasgangs trat bei 151/404 (37,4 %) Fällen auf. In 20/404 (5,0 %) Untersuchungen wurde der Pankreasgang mit Kontrastmittel dargestellt, davon bei 2/404 (0,5 %) eine vollständige Darstellung des Gangsystems bis in die Azini. Dies wird Azinarisation genannt. Die Gallengänge wurden hingegen in 373/404 (92,3 %) Untersuchungen mit Kontrastmittel dargestellt.

Bei einer Papillotomie schneidet man die Papilla duodeni major ein kleines Stück ein um den Weg zu erleichtern und größere Geräte, zum Beispiel einen Dormia-Korb zur Bergung von Gallengangsteinen, einbringen zu können. Diese kann auf unterschiedliche Weise durchgeführt werden. Nach der Kanülierung einer der Gänge kann über einen nicht leitfähigen Draht das Papillotom eingeführt und damit eine Papillotomie durchgeführt werden. Dies wurde bei 342 (84,7 %) Untersuchungen durchgeführt. In dem Fall, dass der Teflondraht im

Pankreasgang liegt, spricht man von einer transpankreatischen Papillotomie, welche bei 70/404 (17,3 %) Untersuchungen auftrat. Bei 14/404 (3,5 %) Fällen war es nicht möglich einen der beiden Gänge zu sondieren, so dass mit dem speziellen Nadelmesser eine Papillotomie vor Sondierung durchgeführt wurde, eine sogenannte Vorschnitt (Precut-) Papillotomie. In 2/404 (0,5 %) ERCPs wurde die Papillotomie mit dem Billroth II-Messer durchgeführt. Und bei 41/404 (10,1 %) Fällen wurde gänzlich auf eine Papillotomie verzichtet.

Die Entfernung von Gallengangsteinen konnte bei 83/404 (20,5 %) Patienten komplett erfolgen. In 34/404 (8,4 %) Fällen jedoch gelang lediglich eine inkomplette Entfernung dieser Steine. Bei einer unvollständigen Entfernung können die verbleibenden Konkremente auf den Pankreasgang drücken und diesen dadurch komprimieren, was aufgrund der Obstruktion eine PEP auslösen kann. Alle Daten zeigt Tabelle 9.

Untersuchungseigenschaft	Häufigkeit (n = 404)
On call	15 (3,7 %)
Notfall	49 (12,2 %)
Schwierige Sondierung	198 (49,0 %)
Kanülierung Pankreasgang	151 (37,4 %)
Kontrastmitteldarstellung Gallengang	373 (92,3 %)
Kontrastmitteldarstellung Pankreasgang	20 (5,0 %)
Azinarisation	2 (0,5 %)
Papillotomie Papillotom	342 (84,7 %)
Transpankreatische Papillotomie	70 (17,3 %)
Papillotomie Nadelmesser	14 (3,5 %)
Papillotomie Billroth II	2 (0,5 %)
Keine Papillotomie	41 (10,1 %)
Komplette Steinentfernung	83 (20,5 %)
Inkomplette Steinentfernung	34 (8,4 %)

Tabelle 9: Untersuchungseigenschaften. Daten werden angegeben in Anzahl (%)

6 PRÄVENTIVE FAKTOREN

Bislang haben sich zwei präventive Verfahren etabliert, die auch in den Leitlinien der European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) zur Prophylaxe einer PEP aufgenommen sind [122]. Eine Möglichkeit ist die temporäre Einlage eines Plastikstents in den Pankreasgang. In

unserer Klinik wurden Stents mit einem Durchmesser von 5 French unterschiedlicher Länge verwendet. Die Einlage erfolgte für drei bis fünf Tage und die Stents wurden anschließend, falls kein spontaner Abgang erfolgt war, endoskopisch wieder entfernt. Dies ist bei 54/404 (13,3 %) Patienten durchgeführt worden. Die zweite Methode ist die rektale Verabreichung von 100 mg Diclofenac, was lediglich 11/404 (2,7 %) Patienten erhalten haben. Die Entscheidung, ob eine und dann welche präventive Maßnahme erfolgte, oblag dem die ERCP durchführenden Arzt.

7 INZIDENZ DER POST-ERCP-PANKREATITIS

Eine PEP trat bei 39/404 (9,7 %) Patienten innerhalb von 24 Stunden nach der Untersuchung auf. Die Einteilung des Schweregrades der PEP erfolgte anhand der neuen Atlanta-Kriterien. Der Großteil der PEP war mit 38/39 (97,4 %) Fällen als milde zu klassifizieren, so dass 38/404 (9,4 %) Patienten an einer milden PEP ohne Organfunktionsstörung oder Nekrosen litten. Bei 1/404 (0,2 %) Patienten entwickelte sich im Verlauf eine moderat schwere PEP mit oben genannten Komplikationen und einer deutlich verlängerten Hospitalisierung von 52 Tagen. Abbildung 6 veranschaulicht die prozentuale Verteilung der PEP-Inzidenz in der Studienpopulation.

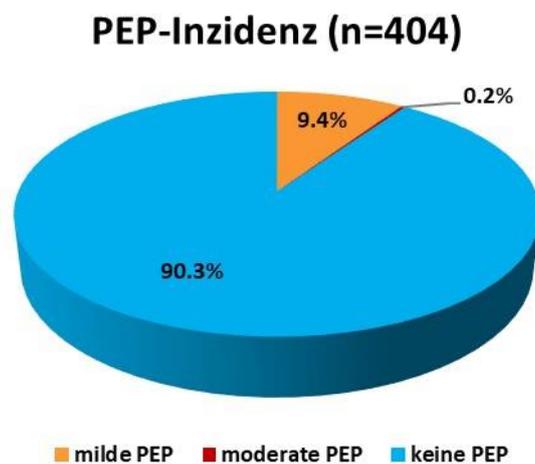


Abbildung 6: Inzidenz der Post-ERCP-Pankreatitis

8 RISIKOFAKTOREN EINER PEP

Die Risikofaktoren, die einen vermuteten Einfluss auf die Entwicklung einer PEP haben, können in verschiedene Gruppen unterteilt werden. Zum einen finden sich die patientenbezogenen Risikofaktoren, also Faktoren, die der Patient generell und aufgrund

seiner Vorgeschichte in die Untersuchung mitbringt. Die zweite große Gruppe an Risikofaktoren ereignet sich während der Untersuchung und wird dementsprechend untersuchungsbezogene Risikofaktoren genannt. Als dritte, deutlich kleinere Gruppe finden sich die präventiven Faktoren.

8.1 Univariate Analyse

8.1.1 Patientenbezogene Risikofaktoren

Die patientenbezogenen Risikofaktoren beinhalten Geschlecht, Alter, Körpergewicht, Körpergröße sowie BMI. Aber auch die klinisch relevanten Vorerkrankungen chronische Pankreatitis, Zustand nach (Z.n.) akuter Pankreatitis, Z.n. CHE und ein juxtapapilläres Divertikel fallen in diese Gruppe. Ebenso zählen sowohl die Indikationen als auch die Diagnosen, die nach der Untersuchung gestellt werden, dazu. Auch die Weite des Gallengangs und die Höhe des Serumbilirubins können Einfluss auf eine PEP nehmen und werden zu den patientenbezogenen Risikofaktoren gezählt.

In der univariaten Analyse dieser Risikofaktoren zeigte sich die Indikationsstellung einer Choledocholithiasis mit einem p-Wert (p) von 0,006 (Odds Ratio: 2,513; 95 % - KI: 1,275 - 4,953) als statistisch signifikanter Risikofaktor für eine PEP. Dies bedeutet, dass das Risiko eine PEP zu entwickeln bei vermuteter Choledocholithiasis zweieinhalbmal so hoch ist. Die Diagnose einer solchen zeigte zwar mit einer Odds Ratio von 1,598 ebenfalls ein eineinhalbfach erhöhtes Risiko, jedoch ist dies mit einem p-Wert von 0,163 statistisch nicht signifikant. Ebenso zeigten alle weiteren untersuchten Faktoren keine statistische Signifikanz als Risikofaktor. Tabelle 10 und Abbildung 7 zeigen alle Daten.

Risikofaktor	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Alter	0,905	- 0,006
Körpergewicht	0,067	- 0,104
Körpergröße	0,472	- 0,041
BMI	0,062	- 0,107
Gallengangweite	0,406	- 0,045
Serumbilirubin	0,230	- 0,062

Tabelle 10: Patientenbezogene Risikofaktoren einer PEP

Patientenbezogene Risikofaktoren einer PEP

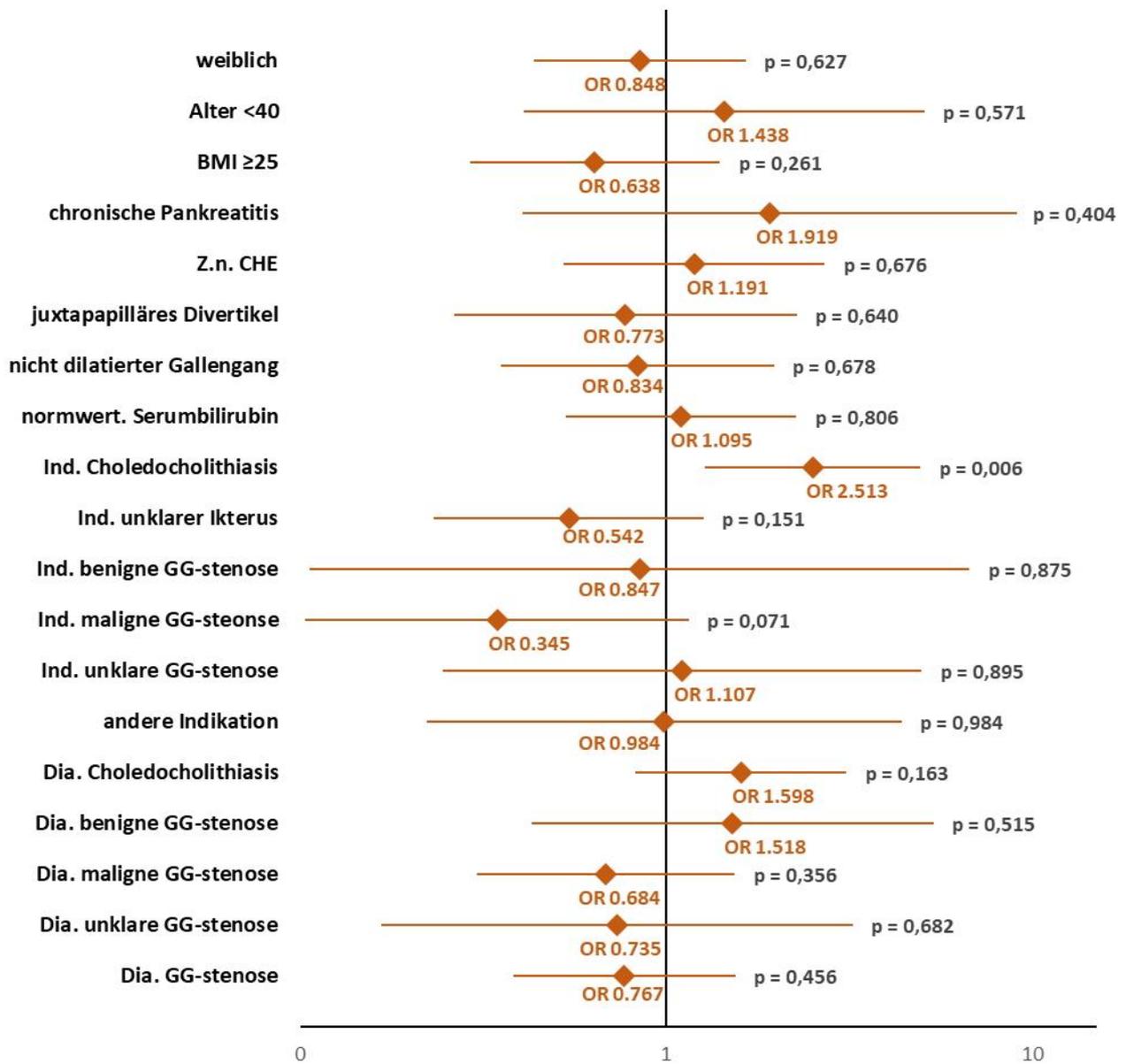


Abbildung 7: Univariate Analyse - patientenbezogene Risikofaktoren einer PEP. OR: Odds Ratio, p: p-Wert (Signifikanz < 0,05), Ind.: Indikation, Dia.: Diagnose, GG: Gallengang

8.1.2 Untersuchungsbezogene Risikofaktoren

Bei der Auswertung der untersuchungsbezogenen Risikofaktoren, zu denen alle in Kapitel 5 genannten Untersuchungseigenschaften zählen, stellte sich die akzidentielle Kanülierung des Pankreasgangs als statistisch signifikanter Risikofaktor für die Entstehung einer PEP mit einem p-Wert von $< 0,001$ (Odds Ratio: 4,373; 95 % - KI: 2,142 - 8,927) heraus. Es bestand also in unserer Studienpopulation ein vierfach erhöhtes Risiko eine PEP zu entwickeln, falls während der Untersuchung der Pankreasgang akzidentieil kanüliert wurde, im Vergleich zu keiner Kanülierung des Pankreasanges. Eine indizierte Kanülierung des Pankreasgangs war in unserer Studiengruppe nicht vorhanden, da dies ein Ausschlusskriterium war. Alle weiteren Faktoren zeigten keine statistische Signifikanz. Abbildung 8 stellt alle Daten dar.

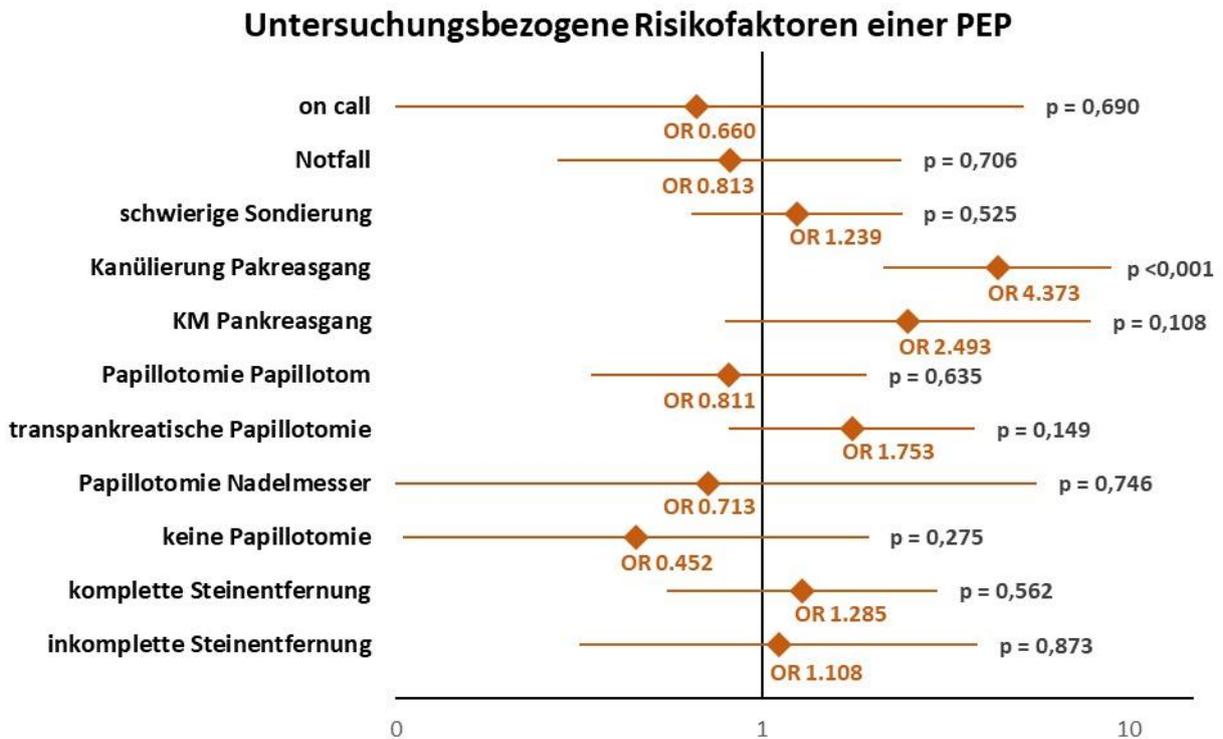


Abbildung 8: Univariate Analyse - untersuchungsbezogene Risikofaktoren einer PEP. OR: Odds Ratio, p: p-Wert (Signifikanz $< 0,05$), KM: Kontrastmittel

8.1.3 Präventive Faktoren

Präventive Maßnahmen wurden bei der Studienpopulation nur sehr selten angewandt. Diclofenac bekamen lediglich 11/404 (2,7 %) Patienten. Für die temporäre Einlage eines Pankreasstents wurde sich in 54/404 (13,4 %) Fällen entschieden. Bei der univariaten Auswertung der präventiven Maßnahmen zeigte sich kein statistisch signifikant reduziertes Risiko für eine PEP. Die Daten veranschaulicht Abbildung 9.

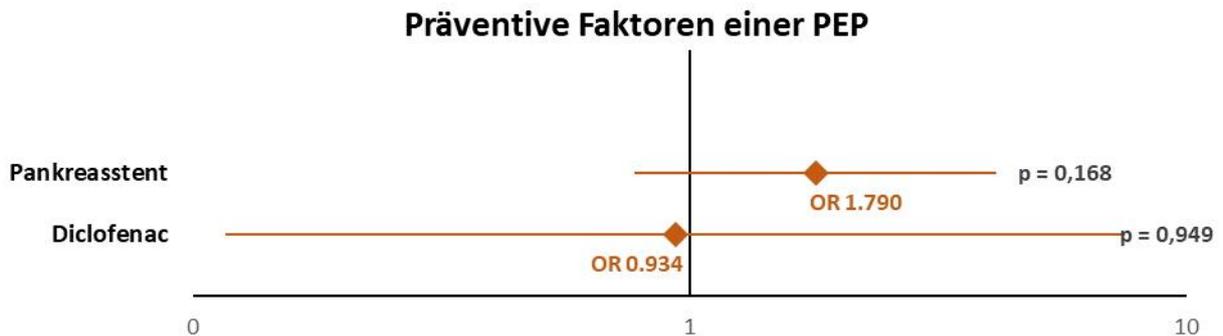


Abbildung 9: Univariate Analyse - präventive Faktoren einer PEP. OR: Odds Ratio, p: p-Wert (Signifikanz < 0,05)

8.2 Multivariate Analyse

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse mit den als Risikofaktoren vorbeschriebenen Eigenschaften junges Alter < 40 Jahre, weibliches Geschlecht, eine chronische Pankreatitis in der medizinischen Vorgeschichte und die Indikation der Choledocholithiasis konnte letztere als unabhängiger Risikofaktor für eine PEP bestätigt werden (OR: 2,498; 95 % - KI: 1,266 – 4,931; $p = 0,008$). Die übrigen Faktoren zeigten keine statistische Signifikanz.

In einer weiteren Auswertung mit den Faktoren schwierige Sondierung, Kanülierung des Pankreasgangs, Kontrastmittelinjektion in den Pankreasgang, transpankreatische Papillotomie und inkomplette Entfernung der Gallengangsteine wurde die akzidentielle Kanülierung des Pankreasgangs als unabhängiger Risikofaktor mit einer Odds Ratio von 4,156 bestätigt (95 % - KI: 1,566 – 11,029; $p = 0,004$). Es besteht daher auch hier ein vierfach so hohes Risiko eine PEP zu entwickeln. Alle weiteren Eigenschaften erlangten keine statistische Signifikanz.

9 VERGLEICH BEIDER GRUPPEN MIT UND OHNE AKZIDENTIELLER KANÜLIERUNG DES PANKREASGANGS

Eine akzidentielle Kanülierung des Pankreasgangs trat bei 151/404 (37,4 %) Patienten auf. Die PEP-Inzidenz dieser Patientengruppe lag bei 27/151 (17,9 %). Die PEP-Inzidenz in der Patientengruppe, bei der keine akzidentielle Kanülierung des Pankreasgangs erfolgte, lag bei 12/253 (4,7 %). Dieser Unterschied ist sowohl in der univariaten Analyse ($p < 0,001$) als auch in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse statistisch signifikant. Abbildung 10 veranschaulicht dieses Ergebnis.

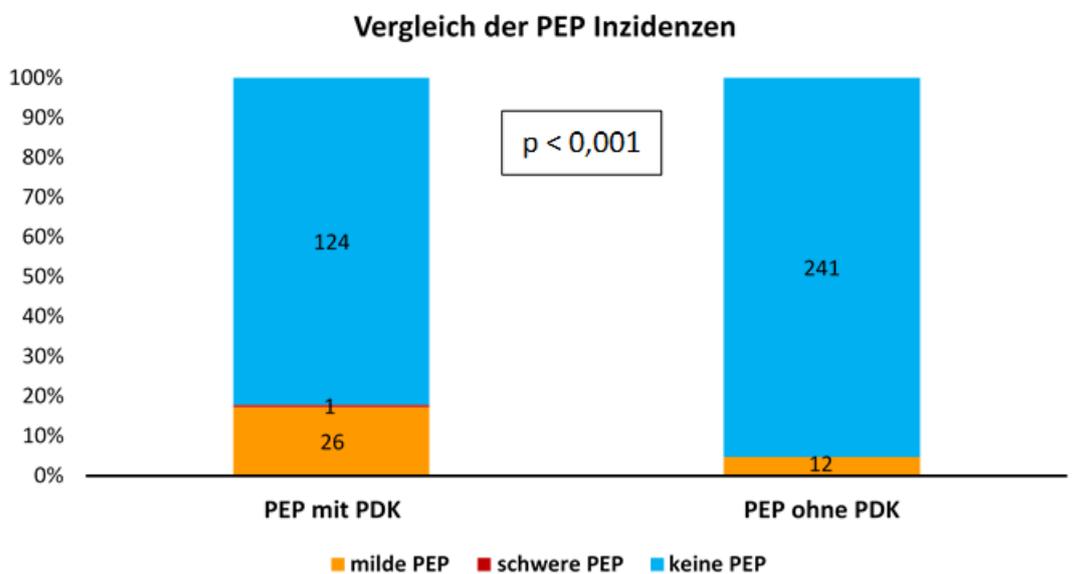


Abbildung 10: Vergleich der Inzidenzen der PEP. PDK: Kanülierung des Pankreasganges, PEP: Post-ERCP-Pankreatitis

10 RISIKOFAKTOREN EINER PEP BEI PATIENTEN OHNE PRÄVENTIVE MAßNAHMEN

Während der ERCP wurden bei 62/404 (15,3 %) Patienten präventive Maßnahmen zur Vermeidung einer PEP angewandt. Davon erhielten 54/404 (13,4 %) Patienten eine temporäre Einlage eines Pankreasstents, hingegen 11/404 (2,7 %) Patienten wurde 100 mg Diclofenac rektal verabreicht. 3/404 (0,7 %) Patienten erhielten beide Verfahren zugleich. Somit erhielten 342/404 (84,7 %) Patienten keine präventiven Maßnahmen. Um den natürlichen Einfluss der jeweiligen Risikofaktoren auf die Entstehung der PEP beurteilen zu können, erfolgte die Subgruppenanalyse dieser Patientengruppe ebenfalls unter der gleichen Aufteilung wie die zuvor durchgeführten Analysen.

10.1 Univariate Analyse

10.1.1 Patientenbezogene Risikofaktoren einer PEP bei Patienten ohne Prophylaxe

In der univariaten Analyse der patientenbezogenen Risikofaktoren für eine PEP bei der Subgruppe der Patienten, die keine präventive Maßnahme bekommen haben, zeigte die Indikation einer Choledocholithiasis mit einer Odds Ratio von 2,185 (95 % - KI: 1,017 - 5,694; $p = 0,041$) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko eine PEP zu entwickeln. Die Diagnose einer Choledocholithiasis zeigte jedoch keine Signifikanz. Ebenfalls statistisch signifikant war die Korrelation des Körpergewichts mit der Entstehung einer PEP ($p = 0,026$). Allerdings zeigte ein Korrelationskoeffizient mit - 0,137 keine klinisch relevante Korrelation. Alle übrigen Faktoren zeigten keine statistische Signifikanz. Die Daten werden in Tabelle 11 und Abbildung 11 veranschaulicht.

Risikofaktor	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Alter	0,649	0,025
Körpergewicht	0,026 *	- 0,137
Körpergröße	0,281	- 0,067
BMI	0,066	- 0,115
Gallengangweite	0,406	- 0,049
Serumbilirubin	0,340	- 0,054

Tabelle 11: Patientenbezogene Risikofaktoren einer PEP bei Patienten ohne Prophylaxe. Signifikanz bei $p < 0,05$, gekennzeichnet mit *

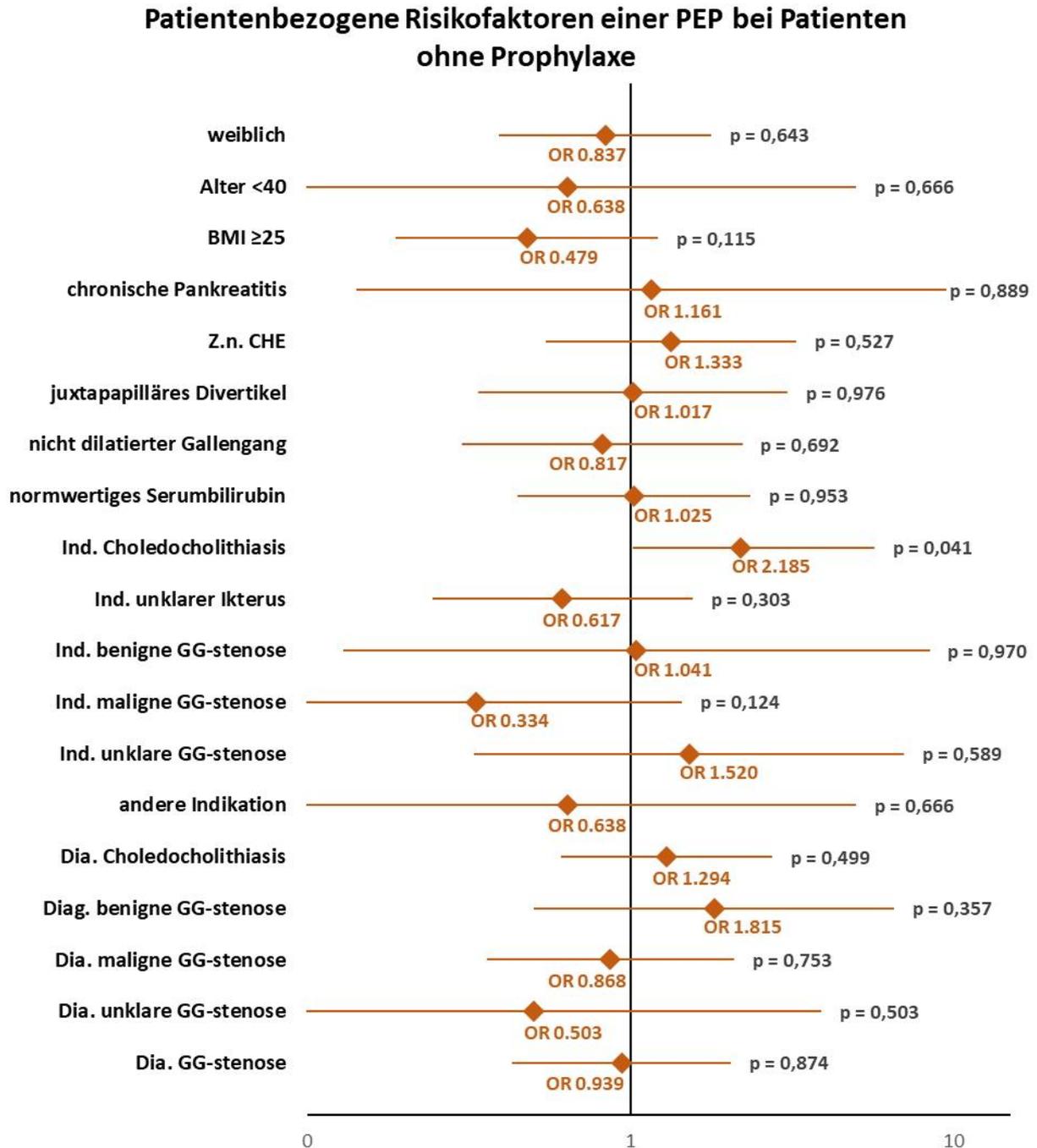


Abbildung 11: Univariate Analyse - patientenbezogene Risikofaktoren einer PEP bei Patienten ohne Prophylaxe. OR: Odds Ratio, p: p-Wert (Signifikanz < 0,05), Dia.: Diagnose, Ind.: Indikation, GG: Gallengang

10.1.2 Untersuchungsbezogene Risikofaktoren einer PEP bei Patienten ohne Prophylaxe

Die Auswertung der univariaten Analyse der untersuchungsbezogenen Risikofaktoren einer PEP bei der Subgruppe der Patienten, die keine präventive Maßnahme bekommen haben, zeigte zwei statistisch signifikante Risikofaktoren; zum einen die akzidentielle Kanülierung des Pankreasgangs mit einer Odds Ratio von 4,824 (95 % - KI: 2,221 - 10,478; $p < 0,001$) und zum

anderen die Darstellung des Pankreasganges mit Kontrastmittel mit einer Odds Ratio von 4,222 (95 % - KI: 1,058 - 16,851; $p = 0,027$). Alle übrigen Faktoren zeigten keine statistische Signifikanz. Die Daten veranschaulicht Abbildung 12.

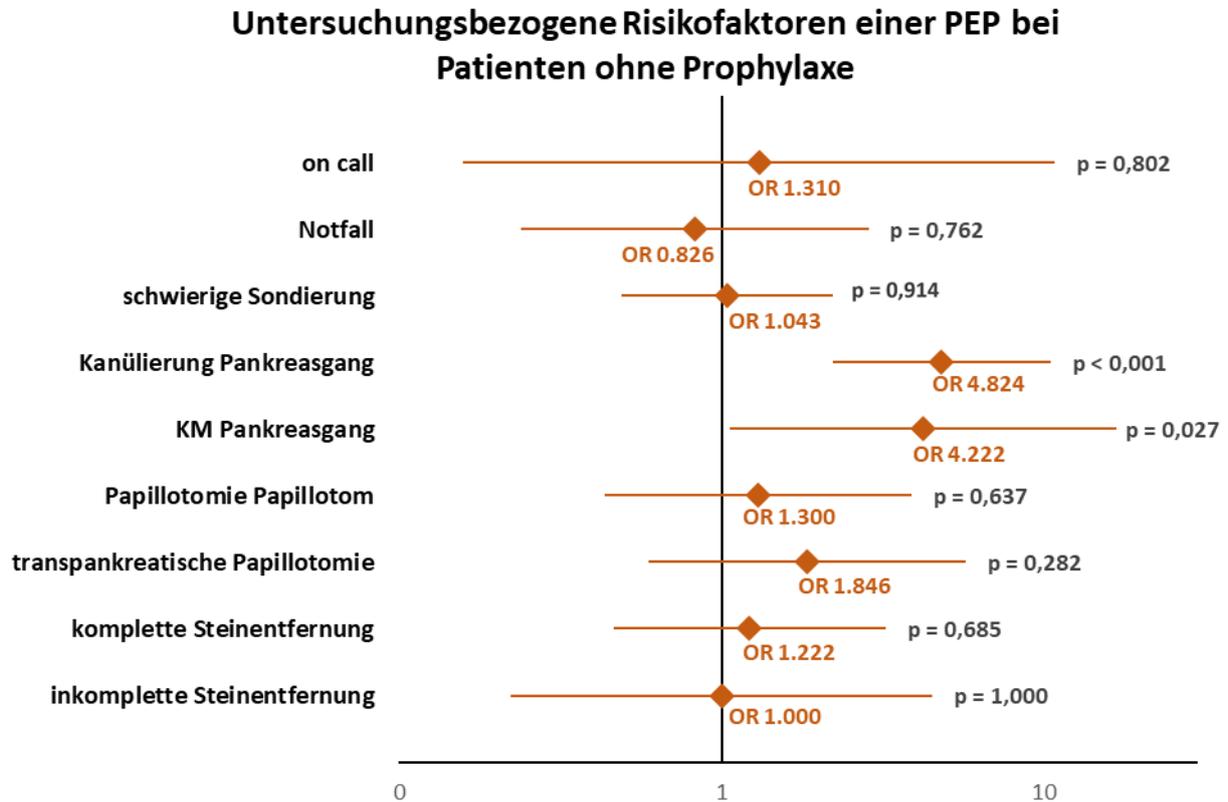


Abbildung 12: Univariate Analyse - untersuchungsbezogene Risikofaktoren einer PEP bei Patienten ohne Prophylaxe. OR: Odds Ratio, p: p-Wert (Signifikanz $< 0,05$), KM: Kontrastmittel

10.2 Multivariate Analyse

In die multivariate logistische Regressionsanalyse wurden die Eigenschaften junges Alter < 40 Jahre, Gewicht, weibliches Geschlecht, eine chronische Pankreatitis in der medizinischen Vorgeschichte und die Indikation einer Choledocholithiasis eingeschlossen; in einer weiteren Auswertung die untersuchungsbezogenen Faktoren schwierige Sondierung, akzidentielle Kanülierung des Pankreasganges, Kontrastmittelinjektion in den Pankreasgang, transpankreatische Papillotomie und inkomplette Entfernung der Gallengangsteine. Es konnte erneut die akzidentielle Kanülierung des Pankreasganges mit einer Odds Ratio von 3,923 als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden, wie auch schon in der univariaten Analyse (95 % - KI: 1,309 – 11,758; $p = 0,015$).

11 RISIKOFAKTOREN EINER AKZIDENTIELLEN KANÜLIERUNG DES PANKREASGANGS

Anschließend erfolgte die Auswertung der Risikofaktoren für die akzidentielle Kanülierung des Pankreasgangs mit der gleichen Aufteilung, wie sie bereits in den vorangehenden Kapiteln erfolgte.

11.1 Univariate Analyse

11.1.1 Patientenbezogene Risikofaktoren einer akzidentuellen Kanülierung des Pankreasgangs

Bei den patientenbezogenen Risikofaktoren zeigte sich sowohl die Indikationsstellung einer Choledocholithiasis als auch die Diagnose einer solchen als statistisch signifikanter, protektiver Faktor einer akzidentuellen Kanülierung des Pankreasgangs ($p = 0,006$ bzw. $p = 0,018$). Mit einer Odds Ratio von 0,558 (95 % - KI: 0,367 - 0,851) bzw. 0,607 (95 % - KI: 0,401 - 0,919) zeigte sich ein reduziertes Risiko den Pankreasgang unbeabsichtigt zu kanülieren. Im Gegensatz dazu ergab sowohl die Indikation einer malignen Gallengangstenose mit einer Odds Ratio von 1,771 (95 % - KI: 1,065 - 2,947; $p = 0,027$) als auch die Diagnose eines unklaren Ikterus mit einer Odds Ratio von 2,920 (95 % - KI: 1,039 - 8,203; $p = 0,034$) eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos der Kanülierung des Pankreasgangs. Alle weiteren ausgewerteten Faktoren zeigten in der univariaten Analyse keine Signifikanz. Tabelle 12 und Abbildung 13 stellen alle Daten dar.

Risikofaktor	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Alter	0,859	-0,009
Körpergewicht	0,183	0,076
Körpergröße	0,953	0,003
BMI	0,238	0,068
Gallengangweite	0,654	0,025
Serumbilirubin	0,098	0,086

Tabelle 12: Patientenbezogene Risikofaktoren einer akzidentuellen Kanülierung des Pankreasgangs

Patientenbezogene Risikofaktoren einer akzidentiellen Kanülierung des Pankreasgangs

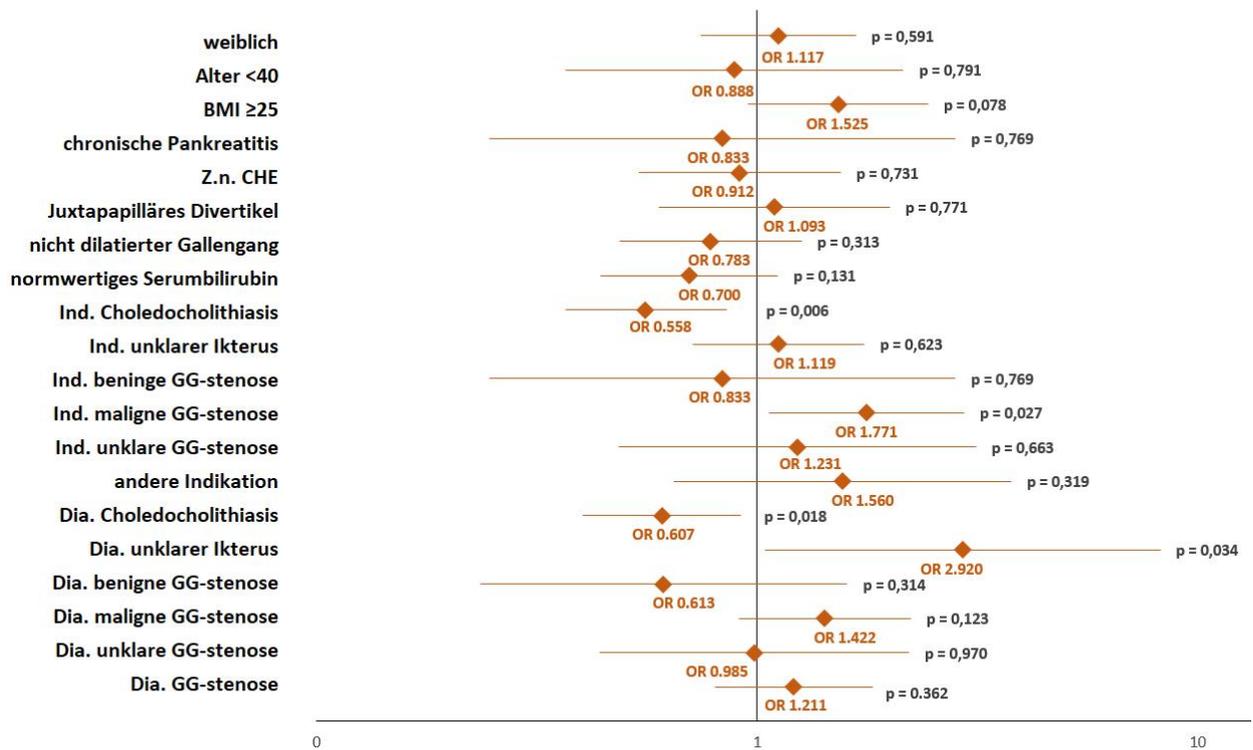


Abbildung 13: univariate Analyse - patientenbezogene Risikofaktoren einer akzidentiellen Kanülierung des Pankreasgangs. OR: Odds Ratio, p: p-Wert (Signifikanz < 0,05)

11.1.2 Untersuchungsbezogene Risikofaktoren einer akzidentiellen Kanülierung des Pankreasgangs

Die univariate Auswertung der untersuchungsbezogenen Risikofaktoren für eine akzidentielle Kanülierung des Pankreasgangs zeigte, dass bei einer schwierigen Sondierung der Papilla Vateri mit mehr als fünf Versuchen mit einer Odds Ratio von 7,307 (95 % - KI: 4,593 - 11,625; $p < 0,001$) ein deutlich erhöhtes Risiko besteht, den Pankreasgang zu kanülieren. Ebenso war mit der Precut-Papillotomie durch ein Nadelmesser, die angewandt wird, wenn es nach mehreren Versuchen nicht gelingt einen der beiden Gänge zu kanülieren, mit einer Odds Ratio von 6,548 (95 % - KI: 1,797 - 23,846; $p = 0,001$) ein statistisch deutlich erhöhtes Risiko den Pankreasgang zu kanülieren assoziiert. Außerdem fällt auf, dass eine fehlende Papillotomie das Risiko, den Pankreasgang zu kanülieren, statistisch senkt mit einer Odds Ratio von 0,258 (95 % - KI: 0,106 - 0,628; $p = 0,001$). Abbildung 14 veranschaulicht alle Daten.

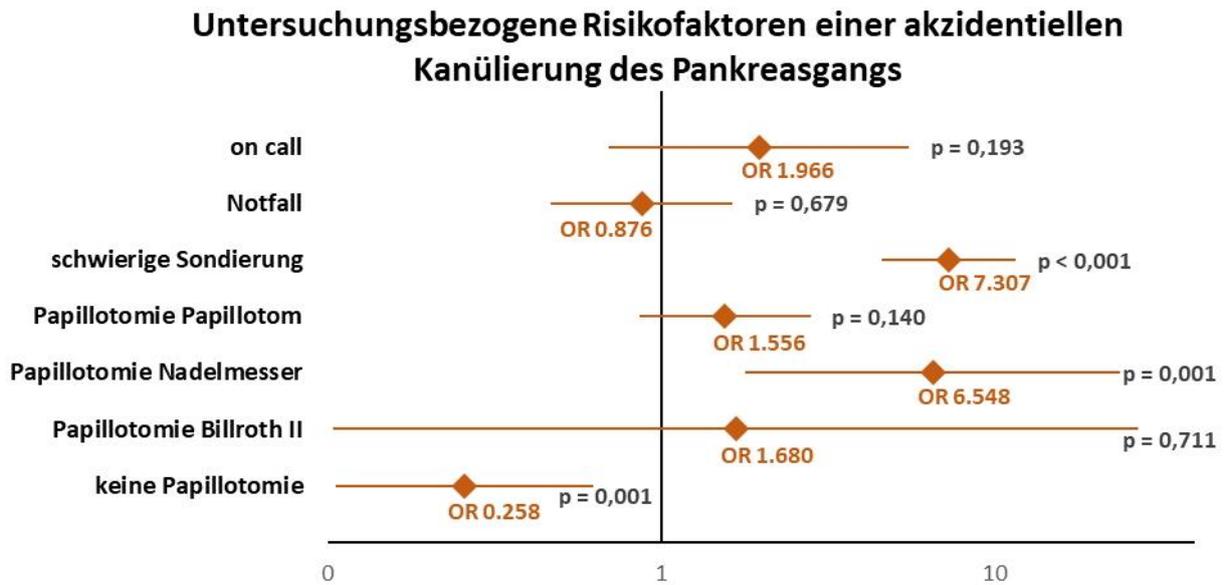


Abbildung 14: univariate Analyse - untersuchungsbezogene Risikofaktoren einer akzidentiellen Kanülierung des Pankreasgangs. OR: Odds Ratio, p: p-Wert (Signifikanz < 0,05)

11.2 Multivariate Analyse

Die multivariate logistische Regressionsanalyse wurde zum einen mit den Faktoren Indikation sowie Diagnose einer Choledocholithiasis, Indikation einer malignen Gallengangstenose und Diagnose Gallengangstenose durchgeführt; zum anderen mit den Faktoren Notfall-ERCP, schwierige Sondierung und Nadelmesser Papillotomie.

Es konnte die schwierige Sondierung mit einer Odds Ratio von 6,923 (95 % - KI: 4,329 – 11,071; $p < 0,001$) als statistisch signifikanter, unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden. Alle übrigen Faktoren zeigten keine Signifikanz.

12 RISIKOFAKTOREN EINER SCHWIERIGEN SONDIERUNG

Bei einer primären ERCP ist es aufgrund der noch naiven Verhältnisse schwieriger, die Papilla Vateri zu sondieren, als bei Patienten, die bereits eine ERCP mit oder eine alleinige Sphinkterotomie bekommen haben oder bei denen sogar ein Stent in situ liegt, der den gewünschten Weg anzeigt. Eine schwierige Sondierung der Papilla duodeni major trat bei 198/404 (49,0 %) Patienten auf. Es waren bei annähernd der Hälfte der Untersuchungen mehr als fünf Versuche nötig, um die Papille erfolgreich sondieren zu können.

Die Auswertung der Risikofaktoren für eine schwierige Sondierung der Papilla Vateri erfolgte anhand des gleichen Schemas wie die Auswertungen zuvor.

12.1 Univariate Analyse

12.1.1 Patientenbezogene Risikofaktoren einer schwierigen Sondierung

Bei der Auswertung der patientenbezogenen Risikofaktoren fiel unerwartet auf, dass ein nicht erweiterter Gallengang, also ein Gallengang unter 8 mm Weite, mit einer Odds Ratio von 0,587 (95 % - KI: 0,370 - 0,930; $p = 0,023$) mit einem statistisch signifikant geringeren Risiko einer schwierigen Sondierung einhergeht. Ebenso verhält es sich mit der Diagnose einer Choledocholithiasis. Auch hier besteht mit einer Odds Ratio von 0,620 (95 % - KI: 0,417 - 0,923; $p = 0,018$) ein signifikant geringeres Risiko einer schwierigen Sondierung. Eine statistisch signifikante Korrelation zeigte ebenfalls die Höhe des Serumbilirubins mit einem p -Wert von 0,047. Der Korrelationskoeffizient von 0,102 zeigt jedoch an, dass die Korrelation in der klinischen Praxis nicht relevant ist, da ein steigendes Bilirubin nicht mit einem steigenden Risiko einer schwierigen Sondierung einhergeht. Alle übrigen Faktoren zeigen keine statistische Signifikanz. Tabelle 13 und Abbildung 15 stellen alle Daten dar.

Risikofaktor	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Alter	0,469	0,036
Körpergewicht	0,980	0,001
Körpergröße	0,979	0,002
BMI	0,943	0,004
Gallengangweite	0,052	0,106
Serumbilirubin	0,047*	0,102

Tabelle 13: Patientenbezogene Risikofaktoren einer schwierigen Sondierung. Signifikanz bei $p < 0,05$, gekennzeichnet mit *

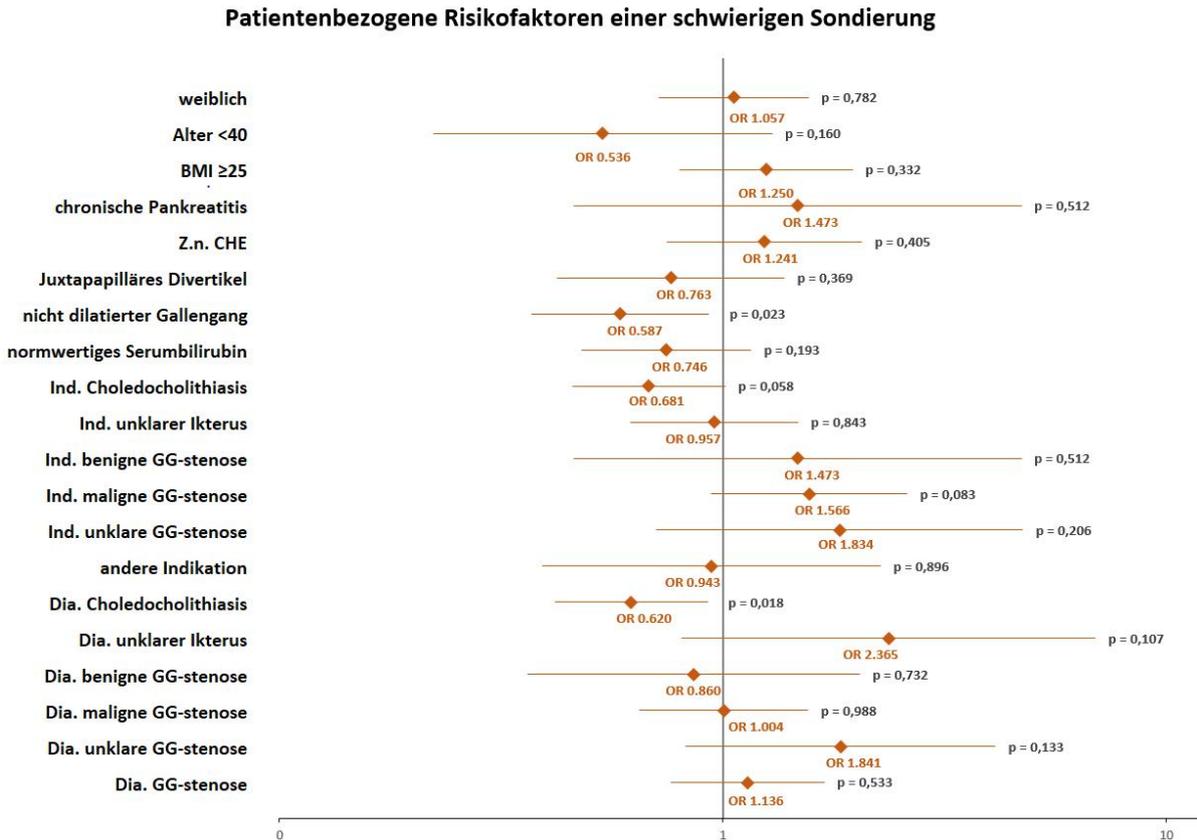


Abbildung 15: univariate Analyse - patientenbezogene Risikofaktoren einer schwierigen Sondierung. OR: Odds Ratio, p: p-Wert (Signifikanz < 0,05)

12.1.2 Untersuchungsbezogene Risikofaktoren einer schwierigen Sondierung

Bei der Auswertung der untersuchungsbezogenen Risikofaktoren einer schwierigen Sondierung der Papilla Vateri können lediglich die Faktoren mit einbezogen werden, welche bereits vor der Sondierung Einfluss genommen haben. Alle Faktoren, die sich erst nach der Sondierung herauskristallisieren, wurden in diese Auswertung nicht eingeschlossen. So blieben die dringliche ERCP und diejenigen Untersuchungen, die außerhalb der regulären Dienstzeit durchgeführt wurden. Die Nadelmesser-Papillotomie wird zwar vor einer Sondierung durchgeführt, findet aber erst Anwendung, wenn mehrere Sondierungsversuche fehlgeschlagen sind und es sich daher bereits um eine schwierige Sondierung handelt. Daher wurde dieser Faktor nicht in die Auswertung einbezogen. Bei diesen genannten Faktoren ergab sich in der univariaten Analyse kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Daten sind in Abbildung 16 dargestellt.

Untersuchungsbezogene Risikofaktoren einer schwierigen Sondierung

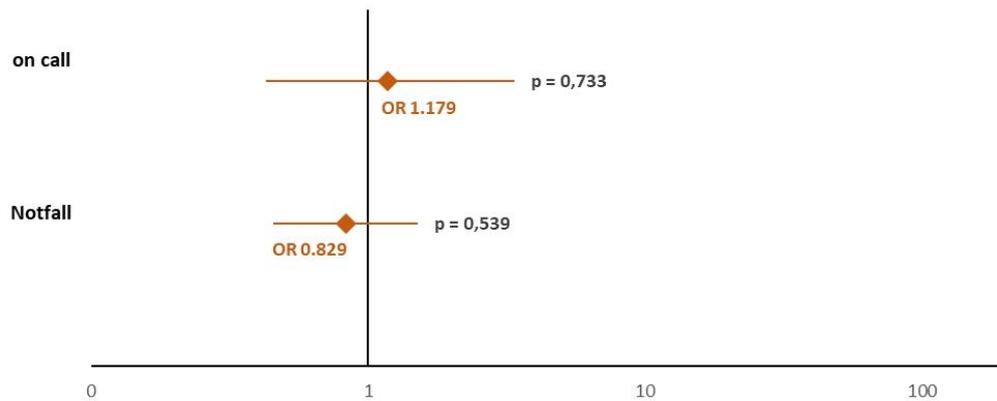


Abbildung 16: univariate Analyse - untersuchungsbezogene Risikofaktoren einer schwierigen Sondierung.
OR: Odds Ratio, p: p-Wert (Signifikanz < 0,05)

12.2 Multivariate Analyse

Die multivariate logistische Regressionsanalyse erfolgte mit den Faktoren Notfall-ERCP, nicht erweiterter Gallengang, Höhe des Serumbilirubins und den Diagnosen Choledocholithiasis und Gallengangstenose. Lediglich der nicht erweiterte Gallengang von < 8mm Weite konnte mit einer Odds Ratio von 0,549 (95 % - KI: 0,336 – 0,898; p = 0,017) als ein statistisch signifikanter, unabhängiger, protektiver Faktor einer schwierigen Sondierung identifiziert werden. Das bedeutet, dass bei einem nicht erweiterten Gallengang das Risiko einer schwierigen Sondierung auf die Hälfte reduziert ist.

V DISKUSSION

1 DISKUSSION DER METHODEN

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv durch die Analyse von vorhandenen ERCP-Berichten, Arztbriefen, Laborbefunden und Kurvendokumentationen. Dies wurde gründlich und genau durchgeführt. Mit einer Gruppenstärke von 404 Patienten hat diese Studie eine große Power und damit eine gute Aussagekraft bezüglich der untersuchten Eigenschaften.

2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Es wurden in dem Beobachtungszeitraum von 35 Monaten zwischen Dezember 2010 und Oktober 2013 insgesamt 1 425 ERCPs in der medizinischen Endoskopie des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Von diesen waren 463 primäre ERCPs. 37 Patienten mussten aufgrund von einer therapeutischen Indikation im Pankreasgang ausgeschlossen werden, sowie 22 Patienten aufgrund von einer zum Zeitpunkt der ERCP bestehenden akuten Pankreatitis. Somit blieben für die Auswertung 404 Patienten. Primärer Endpunkt der Studie war die Inzidenz einer PEP sowie die statistische Auswertung von Risikofaktoren. Es galt die in der Literatur bereits beschriebenen Risikofaktoren einer PEP zu bestätigen und neue Faktoren, die das Risiko der Entstehung einer PEP in einem high volume - Zentrum erhöhen, zu identifizieren. Eine Studie ausschließlich mit Patienten ohne vorangegangene ERCP findet sich bislang in der Literatur nahezu nicht. Die ägyptische Studie von El Nakkeb et al. 2016 [136] schließt zumindest alle Patienten aus, die zuvor eine endoskopische Sphinkterotomie erhalten haben, aber es wird keine Aussage über eventuell vorangegangene ERCPs getroffen. Aufgrund der nativen Verhältnisse der Papilla Vateri handelt es sich jedoch hierbei um eine selektive Patientengruppe, deren Sondierung der Papilla duodeni major ohne vorangegangene Sondierung oder Papillotomie erschwert sein kann, und bedarf daher einer genaueren Betrachtung. Dies ist in dieser Studie erfolgt und spiegelt sich in der hohen Anzahl an schwierigen Sondierungen mit 198/404 (49,0 %) wider.

2.1 Diskussion der ERCP

2.1.1 Indikationen

Bei der Einführung der ERCP im Jahr 1968 handelte es sich ausschließlich um ein diagnostisches Verfahren. Heutzutage wird die ERCP aufgrund der Entwicklung von weniger invasiven und risikoärmeren, bildgebenden, diagnostischen Verfahren wie die Endosonografie oder MRCP fast ausschließlich mit therapeutischer Indikation angewandt. Da die ERCP trotz allen Bemühungen noch zu einem Verfahren mit hoher Komplikationsrate zählt, ist eine genaue Patientenselektion und Indikationsstellung essentiell um unnötige ERCPs zu vermeiden [137].

Auch wenn ca. 66 % der therapeutischen ERCPs aufgrund einer Choledocholithiasis durchgeführt werden, ist das Indikationsspektrum sehr groß und vielfältig [121]. In dieser Arbeit waren lediglich 166/404 (41,1 %) Indikationen eine Choledocholithiasis. Dies sind nicht die in der Literatur beschriebenen zwei Drittel, jedoch mit Abstand die häufigste Indikation [138]. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass die Daten in einem Universitätsklinikum erhoben wurden und dort häufig Patienten mit seltenen Indikationen oder schweren Vorerkrankungen behandelt werden.

Bereits 2005 hat die American Society of Gastrointestinal Endoscopy Leitlinien herausgegeben, die die Wichtigkeit der Indikationsprüfung und auch die Erfahrung des Endoskopikers heraushebt [107].

2.2 Diskussion der PEP

2.2.1 Definition

Die Definition der PEP ist in der Literatur bislang noch nicht einheitlich. Es existieren zwei Definitionen, die am häufigsten gebraucht werden. Es gibt die Definition nach Banks, die auf klinischen Kriterien beruht und bei der es sich um eine an die Atlanta-Kriterien angelehnte, aktualisierte Definition handelt [40]. Die zweite, häufig gebrauchte Definition sind die Konsensus-Kriterien nach Cotton 1991 [131]. Verglichen wurden diese beiden Definitionen von Artifon et al. 2010 [139]. Dabei stellte sich heraus, dass die beiden Definitionen wenig übereinstimmen. Die Konsensus-Kriterien nach Cotton unterschätzen die Häufigkeit der PEP. Nicht oder nur leicht erhöhte Werte der Serum-Amylase vier Stunden nach der ERCP bis zu

1,5 - fach des Normwertes und zwölf Stunden nach der Untersuchung bis zu zweifach der Norm schließen eine PEP zu 94 % aus [139]. Die Anwendung der klinischen Kriterien angelehnt an die neuen Atlanta-Kriterien ermöglicht eine einheitliche Definition sowohl für die Klinik, als auch für die wissenschaftliche Forschung [140]. In dieser Arbeit wurden eben diese Kriterien nach Banks zur Definition der PEP verwendet [40].

2.2.2 Inzidenz

Die Inzidenz der PEP lag in dieser Studie bei 9,7 % (39/404). 9,4 % (38/404) waren als milde klassifiziert und 0,2 % (1/404) als moderat-schwere. Die Höhe der in der Literatur beschriebenen Inzidenzen der PEP variieren sehr stark zwischen 3,5 % bei Andriulli et al. 2007 [119] und 15,1 % bei Cheng et al. 2006 [124], abhängig von der Selektion des betrachteten Patientenguts. In Tabelle 14 sind die Inzidenzen der PEP aus großen Studien zum Vergleich dargestellt.

Autoren	Jahr	n	PEP-Inzidenz in %
Freemann et al.[121]	1996	2347	5,4
Cheng et al.[124]	2006	1115	15,1
Andriulli et al.[119]	2007	16855	3,5
Testoni et al.[141]	2010	3635	3,8
Kapral et al.[118]	2012	13513	4,2
Elmunzer et al.[120]	2012	602	13,1
Chen et al.[142]	2014	32381	4,0
Kochar et al.[104]	2015	13296	9,7

Tabelle 14: PEP-Inzidenzen im Vergleich. n: Anzahl der Patienten

Das medizinische Endoskopie-Zentrum am maximalversorgenden Universitätsklinikum rechts der Isar zählt zu den high volume - Zentren. Dadurch werden hier häufig Patienten behandelt, die in kleineren Zentren oder gar ambulant aufgrund von ihren Vorerkrankungen und dadurch entstehenden Risikofaktoren für eine PEP oder anderen Komplikationen nicht sicher durchführbar sind. Somit handelt es sich bei den Studienpatienten um eine Patientengruppe mit relativ erhöhtem Risiko für eine PEP, so dass eher eine hohe PEP-Inzidenz zu erwarten gewesen wäre. Sie liegt aber im mittleren Bereich der oben genannten veröffentlichten Studien.

In der Subgruppe der Patienten, bei denen eine akzidentielle Kanülierung des Pankreasgangs stattgefunden hat, lag die PEP-Inzidenz bei 17,9 % (27/151). Im Gegensatz dazu liegt die Inzidenz der PEP in der Gruppe ohne akzidentielle Kanülierung des Pankreasgangs bei 4,7 % (12/253). Daran lässt sich gut erkennen, dass die akzidentielle Kanülierung des Pankreasgangs einen statistisch signifikanten Risikofaktor darstellt ($p < 0,001$).

2.2.3 Sondierung der Papilla Vateri

Unsere Daten zeigen mit 198/404 (49,0 %) schwierigen Sondierungen der Papilla Vateri eine vergleichsweise hohe Rate. In der Studie von Kim et al. 2017 [143] liegt die Rate schwieriger Sondierungen bei 42,2 %. Diese ist dort definiert als eine Sondierung mit mehr als fünf Versuchen oder einer Dauer von länger als fünf Minuten mit Injektion von Kontrastmittel. Cheng et al. 2006 [124] definiert die schwierige Sondierung als eine Versuchsanzahl größer acht und hat mit 168/1 115 (15,1 %) eine deutlich geringere Rate. Daran lässt sich erkennen, dass eine einheitliche Definition einer schwierigen Sondierung in der Literatur bislang nicht vorgenommen wurde und dadurch schwer zu vergleichen ist. Jedoch kann die hohe Anzahl der schwierigen Sondierungen in dieser Studie durch die nativen Verhältnisse an der Papilla Vateri erklärt werden, da ohne vorangegangene Papillotomie oder anderen Maßnahmen die Sondierung nicht immer einfach durchzuführen ist. Beide oben genannten Studien haben ebenfalls Patienten eingeschlossen, bei denen zuvor eine ERCP durchgeführt wurde, so dass davon auszugehen ist, dass die Rate an nativen Papillen geringer ist. El Nakeeb et al. 2016 [136] beschreiben ebenfalls, dass eine schwierige Sondierung mit einem erhöhten PEP-Risiko verbunden ist. Jedoch ist die genaue Anzahl schwieriger Sondierungen dieser Studie nicht zu entnehmen.

2.3 Risikofaktoren einer PEP

Die Identifikation von Risikofaktoren einer PEP ist seit langem Gegenstand vieler Studien der Wissenschaft. Dennoch ist die aktuelle Studienlage nicht eindeutig. Die im Juni 2014 aktualisierte Leitlinie der ESGE zur Prophylaxe der PEP unterteilt die Risikofaktoren wie generell üblich in patienten- und untersuchungsbezogene und weiter in sichere und wahrscheinliche Risikofaktoren [122].

2.3.1 Patientenbezogene Risikofaktoren

Tabelle 15 stellt die Aufteilung der höchst wahrscheinlichen und wahrscheinlichen patientenbezogenen Risikofaktoren einer PEP gemäß der aktuellen Leitlinie der ESGE zur Prophylaxe der PEP [122] dar.

Höchst wahrscheinliche Risikofaktoren	Wahrscheinliche Risikofaktoren
Weibliches Geschlecht	Junges Alter
Vorangegangene Pankreatitis	Vorangegangene PEP
Sphinkter of Oddi Dysfunktion	Keine chronische Pankreatitis
	Nicht dilatierter extrahepatischer Gallengang
	Normwertiges Serumbilirubin

Tabelle 15: Patientenbezogene Risikofaktoren einer PEP nach Dumonceau et al. 2014 [122]

In dieser Arbeit konnte keiner der oben genannten Faktoren als statistisch signifikanter Risikofaktor einer PEP bestätigt werden.

Das weibliche Geschlecht zeigt mit einer Odds Ratio von 0,828 ($p = 0,627$) ein eher geringeres Risiko eine PEP zu entwickeln, jedoch ohne statistische Signifikanz. Ein zum Zeitpunkt der ERCP erhobenes, normwertiges Serumbilirubin von $< 1,2$ mg/dL ergab in der Studienpopulation mit einer Odds Ratio von 1,095 ebenfalls kein erhöhtes Risiko, so dass auch dieser Faktor nicht als Risikofaktor einer PEP bestätigt werden konnte. Eine große, von Testoni et al. 2010 durchgeführte Studie [141], die ebenso die Risikofaktoren einer PEP untersuchte, konnte weder das weibliche Geschlecht ($p = 0,57$) noch das normwertige Serumbilirubin ($p = 0,89$), welches dort allerdings als < 2 mg/dL definiert ist, als statistisch signifikanten Risikofaktor bestätigen. Im Gegensatz dazu steht die Metaanalyse von Chen et al. 2014 [142], die das weibliche Geschlecht mit einer Odds Ratio von 1,40 ($p < 0,01$) als statistisch signifikanten Risikofaktor bestätigte. Auch Freeman et al. 2001 [144] konnten im Gegensatz zur dieser Studie ein Serumbilirubin von $\leq 1,0$ mg/dL mit einer Odds Ratio von 1,89 als statistisch signifikanten Risikofaktor bestätigen ($p = 0,0023$).

Das junge Alter, definiert als ein Alter < 40 Jahren, war in der Studienpopulation mit einer Odds Ratio von 1,438 zwar mit einem erhöhten Risiko eine PEP zu entwickeln assoziiert, jedoch zeigte dies ebenfalls keine statistische Signifikanz ($p = 0,571$). In einer in Ägypten veröffentlichten, prospektiven Kohortenstudie von El Nakeeb et al. 2016 [136], die ebenfalls Patienten ohne aktive Pankreatitis und ohne vorangegangener Papillotomie eingeschlossen

hat, war die Grenze des junges Alters < 35 Jahre. Hier zeigte sich das junge Alter als statistisch signifikanter Risikofaktor. Entscheidend dafür könnte die unterschiedliche Definition des jungen Alters sein. Eine genaue Definition des jungen Alters ist in der ESGE Leitlinie nicht vorhanden [122]. In der Studie von Testoni et al. 2010 [141] findet sich ebenfalls keine genaue Definition dessen, jedoch ist es mit einem $p = 0,0005$ als statistisch signifikanter Risikofaktor für eine PEP assoziiert. Christoforidis et al. 2002 [129] beschrieben bereits ein Alter von < 50 Jahren als einen statistisch signifikanten Risikofaktor für eine PEP.

Das Vorhandensein eines engen Gallengangs, welcher mit einer Weite von < 10 mm angegeben wurde, zeigte sich in der zuvor genannten Studie als statistisch signifikanter Risikofaktor, ebenso bei El Nakeeb et al. 2016 [129, 136]. Dies wurde auch von Talkudar et al. 2016 [145] als möglicher Risikofaktor beschrieben. In der vorliegenden Arbeit war der nicht dilatierte Gallengang mit einer Weite von < 8 mm definiert und zeigte mit einer Odds Ratio von 0,834 kein erhöhtes Risiko eine PEP zu entwickeln, so dass dieser Faktor nicht als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden kann. Die Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse kann an der unterschiedlichen Definition liegen.

Eine vorangegangene, bereits ausgeheilte, akute Pankreatitis in der medizinischen Vorgeschichte wurde als möglicher Risikofaktor in der Datenbank erhoben. Jedoch trat dieses Merkmal mit 4,0 % (16/404) sehr selten auf, so dass keine statistisch valide Aussage über die Auswirkung dieses Risikofaktors auf die Entstehung einer PEP getroffen werden kann. Ebenso kann der Faktor vorangegangene PEP in dieser Studie nicht untersucht werden, da die Studienpopulation im Vorfeld keine ERCP hatte, also bislang auch keine PEP entwickeln konnte.

Obwohl die Sphinkter of Oddi Dysfunktion in der Literatur häufig als sicherer Risikofaktor einer PEP beschrieben wird, bleibt dies aufgrund der schwierigen Diagnosestellung häufig eine Verdachts- oder Ausschlussdiagnose. In der Studienpopulation wurde keine SOD diagnostiziert, so dass darüber keine Aussage getroffen werden kann. Das ist sicherlich ein Faktor, der in der Studienpopulation aufgrund der schwierigen Diagnosestellung eine zu geringe Beachtung erfahren hat. Cheng et al. 2006 [124] hatten in ihrer prospektiven Kohortenstudie bei 33,9 % den Verdacht einer SOD als Indikation der ERCP. Dort ergab sich ein 2,6-fach erhöhtes Risiko bei der Verdachtsdiagnose SOD eine PEP zu entwickeln (OR: 2,6; $p < 0,0001$). In der Studie wurde allerdings nicht beschrieben, ob die Verdachtsdiagnose bestätigt werden konnte oder nicht. In der Metaanalyse von Chen et al. 2014 [142] zeigte die

SOD mit einer Odds Ratio von 2,69 ein deutlich erhöhtes Risiko eine PEP zu entwickeln ($p < 0,01$). Ebenso ergab die Metaanalyse von Ding et al. 2015 [146], dass die SOD mit einer Odds Ratio von 2,04 ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko birgt, eine PEP zu entwickeln. Diesem Faktor sollte bei zukünftig durchgeführten Studien mehr Beachtung geschenkt werden und wenn möglich Studiendesigns konzipiert werden, in denen dies gesondert untersucht werden kann.

Die Diagnose einer chronischen Pankreatitis zeigte in dieser Arbeit eine Odds Ratio von 1,919 und war dadurch mit einem deutlich erhöhten Risiko eine PEP zu entwickeln assoziiert. Allerdings konnte das Ergebnis keine statistische Signifikanz erzielen ($p = 0,404$), was im Widerspruch zu den bisher veröffentlichten Studien steht. Freeman et al. 2001 [144] veröffentlichten eine Studie, in der die Abwesenheit einer chronischen Pankreatitis als ein unabhängiger Risikofaktor für eine PEP mit einer Odds Ratio von 1,9 beschrieben wurde und auch in der systematic review von Pekgöz 2019 [147] ist dies als gesicherter Risikofaktor aufgeführt. Guda et al. 2015 [148] konnten dies ebenfalls bestätigen. Der Grund dafür, dass unsere Daten den bisher veröffentlichten Daten widersprechen, könnte an den vorliegenden Stadien der chronischen Pankreatitis liegen. Die Studienpatienten hatten gemäß der Cambridge Klassifikation meist ein frühes Stadium. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass in diesen Stadien der chronischen Pankreatitis aufgrund der bereits bestehenden Inflammation das Risiko einer PEP erhöht ist. Im Gegensatz dazu ist es möglich, dass in höheren Stadien der chronischen Pankreatitis, in denen das Pankreas bereits fibrotisch verändert ist und keine Inflammation mehr stattfinden kann, das Risiko einer PEP geringer ist. In den bislang veröffentlichten Studien werden die Stadien der chronischen Pankreatitis nicht beschrieben [149].

In dieser Arbeit ergab sich ein patientenbezogener Risikofaktor, der sowohl in der univariaten als auch multivariaten Analyse statistisch signifikant war (OR: 2,498; $p = 0,008$). Dies ist die Choledocholithiasis als Indikation für eine ERCP; ein Faktor, der in der bisherigen Literatur nicht als statistisch signifikanter Risikofaktor für eine PEP beschrieben wurde. Auch die Diagnose einer Choledocholithiasis zeigte mit einer Odds Ratio von 1,598 ein erhöhtes Risiko für eine PEP. Jedoch ist dies in unserem Patientengut mit einem p-Wert von 0,163 statistisch nicht signifikant. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass es durch das Vorhandensein der Gallengangsteine zu einer Einengung des Pankreasgangs kommt und so das Pankreassekret nicht mehr vollständig abfließen kann, was die Entstehung einer PEP begünstigt.

2.3.2 Untersuchungsbezogene Risikofaktoren

Tabelle 16 stellt die Aufteilung der höchst wahrscheinlichen und wahrscheinlichen untersuchungsbezogenen Risikofaktoren einer PEP gemäß der aktuellen Leitlinie der ESGE zur Prophylaxe der PEP [122] dar.

Höchst wahrscheinliche Risikofaktoren	Wahrscheinliche Risikofaktoren
Sondierungsversuche > 10 Minuten	Precut Papillotomie
Drahtkanülierung des Pankreasgangs > 1	Transpankreatische Papillotomie
Injektion von KM in den Pankreasgang	Ballondilatation des Gallengangs
	Inkomplette Gallengangsteinentfernung
	Intrakduktale Sonografie

**Tabelle 16: Untersuchungsbezogene Risikofaktoren einer PEP nach Dumonceau et al. 2014 [122].
KM: Kontrastmittel**

In dieser Arbeit konnte die akzidentielle Kanülierung des Pankreasgangs als statistisch signifikanter Risikofaktor bestätigt werden. Es zeigte sich in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse ein vierfach erhöhtes Risiko eine PEP zu entwickeln (OR: 4,156; $p = 0,004$). Dies bestätigte ebenfalls die Studie von El Nakeeb et al. 2016 [136] ($p = 0,0001$). Hier wurde die wiederholte Kanülierung des Pankreasgangs ohne Aussage über deren Intention untersucht. Auch bei Testoni et al. 2010 [141] zeigte bereits die Kanülierung des Pankreasgangs ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für eine PEP ($p < 0,0001$), wobei hier, ebenso wie bei der oben genannten Studie, keine Aussage über die Intention dieser Kanülierung getroffen wurde. Die Intention den Pankreasgang zu kanülieren, setzt eine vorangehende, zumindest vermutete Änderung der Morphologie oder Funktion des Pankreas voraus, da die Untersuchung anderenfalls nicht indiziert wäre. Dies ist bei einer akzidentuellen Kanülierung nicht der Fall, so dass daraus geschlossen werden kann, dass lediglich die Kanülierung selbst der Risikofaktor ist und nicht eventuelle, andere Pathologien im Pankreas, welche bei den Studienpatienten nicht gegeben waren.

Die Injektion von Kontrastmittel in den Pankreasgang war in dieser Arbeit ebenso mit einem deutlich erhöhten Risiko eine PEP zu entwickeln assoziiert (OR: 2,493; $p = 0,108$). Das zeigt eine eindeutige Tendenz, erreicht jedoch bei dieser Power noch keine statistische Signifikanz, da dieses Merkmal lediglich bei 20/404 (5,0 %) ERCPs auftrat. Bei einer größeren Fallzahl könnte eine bessere statistische Aussage und damit möglicherweise auch eine statistische Signifikanz erreicht werden. Talukdar et al. 2016 [145] beschrieben ein erhöhtes Risiko für eine

PEP bei einer größeren Anzahl an Injektionen in den Pankreasgang, jedoch wurde die genaue Anzahl und das Mittel, das injiziert wurde, nicht genauer ausgeführt. Auch Matsubara et al. 2017 [150] veröffentlichten eine Studie, in der sich der Verbleib von Kontrastmittel im Pankreasgang nach einer ERCP mit einer Odds Ratio von 4,254 als statistisch signifikanter Risikofaktor herausgestellt hat nicht nur eine PEP zu entwickeln, sondern sogar einen schweren Verlauf.

Wie bereits oben erwähnt, wurde die schwierige Sondierung der Papilla Vateri nicht, wie in der Leitlinie definiert, anhand der Dauer der Sondierung beschrieben, sondern anhand der erfolgten Sondierungsversuche, und zeigte mit einer Odds Ratio von 1,239 ($p = 0,525$) ein lediglich leicht erhöhtes Risiko. Da es sich in dieser Arbeit um retrospektiv erhobene Daten handelt, ist eine Bestimmung der Sondierungszeit nicht mehr möglich, denn diese ist nicht in den geschriebenen Berichten dokumentiert. In einer Studie mit prospektiv erhobenen Daten kann auf das Merkmal genaueres Augenmerk gelegt werden, was bei der Studie von Testoni et al. 2010 [141] erkennbar ist. Hier ist die Schwierigkeit der Sondierung auch anhand der Anzahl der Versuche definiert; dort liegt eine schwierige Sondierung nach mehr als zehn Versuchen vor und ist mit einem p -Wert von $< 0,0001$ statistisch signifikant. Dieser Risikofaktor wurde bereits von Christoforidis et al. 2002 [129], sowie Talkudar et al. 2016 [145] und Wilcox 2017 [151] bestätigt. Wilcox suggeriert außerdem, dass die Erfahrung des Untersuchers eine Rolle darin spielt, wie häufig eine schwierige Sondierung auftritt. Mit Sicherheit ist das eine interessante Überlegung, der in weiteren Studien nachgegangen werden sollte, da dieses Merkmal in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurde.

Die transpankreatische Papillotomie wies ein erhöhtes Risiko eine PEP zu entwickeln auf (OR: 1,753; $p = 0,153$). Aber hier fehlt ebenfalls die statistische Signifikanz, womöglich aufgrund der Tatsache, dass diese Eigenschaft lediglich bei 70/404 (17,3 %) Untersuchungen auftrat, was ein geringer Prozentsatz ist. Die Tendenz ist jedoch eindeutig zu erkennen und bei einer größeren Studiengruppe ist eine statistische Signifikanz zu erwarten. Freeman et al. 2007 [152] beschrieben bereits die transpankreatische Papillotomie als einen sicheren Risikofaktor zur Entstehung einer PEP.

Zu der Precut-Papillotomie kann in dieser Studie keine Aussage getroffen werden, da die Anzahl mit 14/404 (3,5 %) zu gering ist. In der Literatur finden sich aber Studien, die diesen Risikofaktor bestätigen. So zum Beispiel haben Chen et al. 2014 [142] in ihrer Metaanalyse die Precut-Papillotomie mit einer Odds Ratio von 2,11 als statistisch signifikanten Risikofaktor

bestätigen können ($p < 0,01$). Vila et al. 2012 [153] verglichen den Benefit einer frühen Precut-Papillotomie gegen eine späte. Mit einer Odds Ratio von 0,47 fiel das Ergebnis zugunsten eines frühen Precuts als protektiver Faktor einer PEP aus.

Eine intraduktale Sonografie wurde in den hier betrachteten Untersuchungen nicht durchgeführt, so dass darüber keine Aussage getroffen werden kann. Auch die Dilatation des Gallengangs mittels Ballons wurde in der Datenbank nicht erhoben.

2.4 Diskussion der Subgruppe der Patienten ohne präventive Maßnahmen

Bei der Subgruppenanalyse der Patienten, die keine präventiven Maßnahmen gegen eine PEP erhalten haben, ergaben sich annähernd die gleichen Risikofaktoren wie in der Analyse der gesamten Studienpopulation. Insbesondere die akzidentielle Kanülierung des Pankreasgangs zeigte sich in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse mit einer Odds Ratio von 3,923 als unabhängiger, statistisch signifikanter Risikofaktor eine PEP zu entwickeln ($p = 0,015$). Die Entscheidung für die Durchführung präventiver Maßnahmen, wie die Einlage eines temporären Pankreasstents oder die rektale Gabe von Diclofenac, oblag jeweils dem Arzt, der die ERCP durchführte. Die jeweiligen Gründe dieser Entscheidung sind nicht dokumentiert und meist aus den vorliegenden Berichten nicht offensichtlich. Da der Großteil der Studienpatienten keine prophylaktische Maßnahme erhalten hat, ist die Auswirkung der kleinen Teilpopulation mit präventiven Maßnahmen auf die Gesamtheit relativ gering und so ist es nicht überraschend, dass die gleichen, statistisch signifikanten Ergebnisse auftraten.

2.5 Diskussion der Risikofaktoren einer akzidentiellen Kanülierung des Pankreasgangs

Die Auswertung von Risikofaktoren einer akzidentiellen Kanülierung des Pankreasgangs ist in der Literatur bislang einmalig. Da es sich hierbei jedoch um einen gesicherten, unabhängigen Risikofaktor der PEP handelt, ist es sinnvoll in Zukunft die Risikofaktoren hierfür genauer zu untersuchen, um häufige, akzidentielle Kanülierungen des Pankreasgangs und damit ein hohes Risiko für eine PEP zu verhindern. In der Studienpopulation konnte in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse gezeigt werden, dass die schwierige Sondierung mit einem siebenfach erhöhten Risiko für eine PEP (OR 6,923; $p < 0,001$) ein unabhängiger Risikofaktor für eine akzidentielle Kanülierung des Pankreasgangs ist. Dessen Ursachen könnten sein, dass der Gallengang durch eine Obstruktion oder Steine verlegt ist, dadurch die Kanülierung des Gallengangs erschwert und die des Pankreasgangs erleichtert ist. Denkbar ist auch, dass eine

gewisse Ermüdung beim Untersucher eintritt, dadurch die Konzentration mit steigender Anzahl der Sondierungsversuche abnimmt, somit die vermutete Richtung des Gallengangs nicht genau eingehalten wird und es daher häufiger zu einer akzidentiellen Kanülierung des Pankreasgangs kommt. Vermutungen, denen es sich sicherlich lohnt in zukünftigen Studien genauer nachzugehen.

2.6 Diskussion der Risikofaktoren der schwierigen Sondierung

Auch die weiterführende Auswertung der Risikofaktoren einer schwierigen Sondierung findet sich in der Literatur bislang nicht. Es existiert noch keine einheitliche Definition einer schwierigen Sondierung. In dieser Arbeit wurde lediglich die Häufigkeit der Sondierungsversuche als Kriterium einer schwierigen Sondierung verwendet. Sie wird als schwierig angesehen, sobald es sich um mehr als fünf Sondierungsversuche handelt. Die Auswertung der Risikofaktoren für eine schwierige Sondierung ergab in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse den nicht dilatierten Gallengang, also ein Gallengang von < 8 mm Weite, als einen unabhängigen, statistisch signifikanten protektiven Faktor mit einer Odds Ratio von 0,549 ($p = 0,017$). Dies bedeutet, dass das Risiko einer schwierigen Sondierung bei einem nicht dilatierten Gallengang um die Hälfte reduziert ist. Ein unerwartetes Ergebnis, dessen Erklärungsansatz sein könnte, dass die Sondierung bei einem Gallengang, der nicht durch Steine verlegt und damit nicht dilatiert ist, einfacher ist. Möglich wäre auch, dass ein nicht dilatierter Gallengang häufiger mit einer normalen Anatomie verbunden und damit die Sondierung erleichtert ist. Um diese Vermutungen verifizieren zu können, benötigt es noch weitere klinische Studien.

3 LIMITATIONEN

Die Analyse der Daten dieser Studie erfolgte retrospektiv, was im Vergleich zu prospektiv erhobenen Daten immer einen gewissen Nachteil bietet, da eine nachträgliche Erhebung fehlender Daten nicht möglich ist und so einzelne Datensätze nicht ganz vollständig sind. Desweiteren kann keine nachträgliche Randomisierung der Datensätze erfolgen, daher besteht ein gewisses Bias.

Die Erhebung der Daten erfolgte in einer Datenbank, die für eine prospektive, multizentrische, klinische Studie konzipiert wurde und somit spezielle Fragstellungen enthielt, die aus den vorhandenen Unterlagen der Studienpatienten nicht immer herauszulesen sind.

Dies betrifft vor allem den Punkt der Schwierigkeit der Sondierung. In den vorhandenen ERCP-Berichten ist die genaue Anzahl der Sondierungsversuche nicht immer angegeben, so dass es aus dem Kontext geschlossen werden musste.

Das Anwenden einer PEP-präventiven Maßnahme wurde ausschließlich nach Ermessen des Untersuchers durchgeführt. Seine Entscheidungsgrundlagen dafür sind meist nicht explizit dokumentiert.

Die Diagnose einer PEP wurde aufgrund der Klinik des Patienten und daraufhin veranlassten Laborparametern bestimmt. Eine routinemäßig durchgeführte Bestimmung der Lipase erfolgte in dieser Studie nicht, so dass es möglich wäre, dass wenige, vor allem leichte PEPs unerkant geblieben sind.

Ebenso erfolgte keine Diagnose einer SOD, da diese Diagnosestellung bislang in der Literatur nicht eindeutig geklärt ist, aber dennoch als sicherer Risikofaktor einer PEP gilt. Dazu kann in dieser Studie keine Aussage getroffen werden.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Die Post-ERCP-Pankreatitis ist weiterhin mit 3,4 – 15,1 % die häufigste und gerade bei schwerem Verlauf die schwerwiegendste Komplikation der ERCP mit einer Gesamtmortalität der PEP von 0,15 %. Die Quantifizierung und Identifizierung ihrer Risikofaktoren ist daher von besonderem klinischem Interesse und war bei Patienten mit nativen Verhältnissen der Papilla Vateri Ziel dieser Studie.

Methoden

Es erfolgte eine retrospektive Analyse von 404 Patienten, die zuvor noch keine ERCP bekommen hatten. Es wurden patientenbezogene und untersuchungsbezogene mögliche Risikofaktoren untersucht und analysiert.

Ergebnisse

Die akzidentielle Kanülierung des Pankreasgangs war der wichtigste Risikofaktor der PEP mit einer Odds Ratio von 4,373 (95 % - KI: 2,142 – 8,927; $p < 0,001$), was einem vierfach so hohen Risiko eine PEP zu entwickeln entspricht. Es wurden auch die Risikofaktoren für eine akzidentielle Kanülierung des Pankreasgangs untersucht. Dabei hat sich die schwierige Sondierung als ihr wichtigster Risikofaktor mit einer Odds Ratio von 7,307 (95 % - KI: 4,593 – 11,625; $p < 0,001$) gezeigt.

Schlussfolgerung

Mit einer Power von 404 Patienten ist diese Studie sehr stark und aussagekräftig, was die Analyse des selektiven Patientengutes betrifft. Da es sich bei der akzidentiellen Kanülierung des Pankreasgangs in dieser Studie um den wichtigsten Risikofaktor einer PEP zu entwickeln handelt, sollte diese möglichst vermieden werden und damit ihr Risikofaktor der schwierigen Sondierung. Jedoch bedarf es dafür mit Sicherheit noch weitere klinische Studien für eine bessere Vergleichbarkeit und um das Risikoprofil dieser selektiven Patientengruppe mit nativen Verhältnissen der Papilla Vateri genauer darlegen zu können.

VII LITERATURVERZEICHNIS

- 1 *Pavlidis P, Crichton S, Lemmich Smith J, Morrison D, Atkinson S, Wyncoll D, Ostermann M.* Improved Outcome of Severe Acute Pancreatitis in the Intensive Care Unit. *Crit Care Res Pract* 2013; 2013; DOI: 10.1155/2013/897107
- 2 *Whitcomb DC.* Acute Pancreatitis. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 2142–2150; DOI: 10.1056/NEJMcp054958
- 3 *Banks PA, Freeman ML.* Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379–2400; DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x
- 4 *Yadav D, Lowenfels AB.* The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252–1261; DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068
- 5 *Phillip V, Huber W, Hagemes F, Lorenz S, Matheis U, Preinfalk S, Schuster T, Lippl F, Saugel B, Schmid RM.* Incidence of Acute Pancreatitis Does Not Increase During Oktoberfest, but Is Higher Than Previously Described in Germany. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011; 9: 995-1000.e3; DOI: 10.1016/j.cgh.2011.06.016
- 6 *Goldacre MJ, Roberts SE.* Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: Database study of incidence and mortality. *BMJ* 2004; 328: 1466–1469
- 7 *Jaakkola M, Nordback I.* Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut* 1993; 34: 1255–1260
- 8 *Petrov M.* Nutrition, Inflammation, and Acute Pancreatitis. *ISRN Inflamm* 2013; 2013; DOI: 10.1155/2013/341410
- 9 *Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, Coburn N, May GR, Pearsall E, McLeod RS.* Clinical practice guideline: Management of acute pancreatitis. *Can J Surg* 2016; 59: 128–140; DOI: 10.1503/cjs.015015
- 10 *Hamada S, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Tsuji I, Shimosegawa T.* Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2014; 43: 1244–1248; DOI: 10.1097/MPA.0000000000000200
- 11 *Vidarsdottir H, Moller PH, Vidarsdottir H, Thorarinsdottir H, Bjornsson ES.* Acute pancreatitis: A prospective study on incidence, etiology, and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1068–1075; DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283640fc8

- 12 *Feng Y-C, Wang M, Zhu F, Qin R-Y.* Study on acute recent stage pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16138–16145; DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16138
- 13 *Afghani E, Pandol SJ, Shimosegawa T, Sutton R, Wu BU, Vege SS, Gorelick F, Hirota M, Windsor J, Lo SK, Freeman ML, Lerch MM, Tsuji Y, Melmed GY, Wassef W, Mayerle J.* Acute Pancreatitis—Progress and Challenges: A Report on an International Symposium. *Pancreas* 2015; 44: 1195–1210; DOI: 10.1097/MPA.0000000000000500
- 14 *Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T.* The changing character of acute pancreatitis: Epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 97–103
- 15 *Phillip V, Steiner JM, Algül H.* Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 158–168; DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.158
- 16 *Yadav D, Lowenfels AB.* Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreas* 2006; 33: 323–330; DOI: 10.1097/01.mpa.0000236733.31617.52
- 17 *Albulushi A, Siddiqi A, Alqarshoubi I, Aladawi M, Alkhadhour G, Farhan H.* Pattern of acute pancreatitis in a tertiary care center in oman. *Oman Med J* 2014; 29: 358–361; DOI: 10.5001/omj.2014.94
- 18 *Banks PA, Conwell DL, Toskes PP.* The Management of Acute and Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010; 6: 1–16
- 19 *Venneman NG, Buskens E, Besselink MGH, Stads S, Go PMNYH, Bosscha K, van Berge-Henegouwen GP, van Erpecum KJ.* Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: Potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2540–2550; DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00317.x
- 20 *Herreros-Villanueva M, Hijona E, Bañales JM, Cosme A, Bujanda L.* Alcohol consumption on pancreatic diseases. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 638–647; DOI: 10.3748/wjg.v19.i5.638
- 21 *Yadav D, Eigenbrodt ML, Briggs MJ, Williams DK, Wiseman EJ.* Pancreatitis: Prevalence and risk factors among male veterans in a detoxification program. *Pancreas* 2007; 34: 390–398; DOI: 10.1097/mpa.0b013e318040b332
- 22 *Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M.* Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. *EBioMedicine* 2015; 2: 1996–2002; DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.023

- 23 *Testoni PA*. Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16891–16901; DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16891
- 24 *SALIGRAM S, LO D, Saul M, Yadav D*. Analyses of Hospital Administrative Data That Use Diagnosis Codes Overestimate the Cases of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 805-811.e1; DOI: 10.1016/j.cgh.2012.03.025
- 25 *Easler J, Muddana V, Furlan A, Dasyam A, Vipperla K, Slivka A, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D*. Portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 854–862; DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.068
- 26 *Arata S, Takada T, Hirata K, Yoshida M, Mayumi T, Hirota M, Yokoe M, Hirota M, Kiriyaama S, Sekimoto M, Amano H, Wada K, Kimura Y, Gabata T, Takeda K, Kataoka K, Ito T, Tanaka M*. Post-ERCP pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 70–78; DOI: 10.1007/s00534-009-0220-5
- 27 *Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD*. Drug-Induced Acute Pancreatitis: A Review. *Ochsner J* 2015; 15: 45–51
- 28 *Lankisch PG, Droge M, Gottesleben F*. Drug induced acute pancreatitis: Incidence and severity. *Gut* 1995; 37: 565–567
- 29 *Tun-Abraham ME, Obregon-Guerrero G, Romero-Espinoza L, Valencia-Jimenez J*. Acute pancreatitis associated with hypercalcaemia. *Cir Cir* 2015; 83: 227–231; DOI: 10.1016/j.circir.2015.05.006
- 30 *Frick TW*. The role of calcium in acute pancreatitis. *Surgery* 2012; 152: S157-63; DOI: 10.1016/j.surg.2012.05.013
- 31 *Fortson MR, Freedman SN, Webster PD3*. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2134–2139
- 32 *Gullo L, Migliori M, Olah A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, Lankisch P, Beger H*. Acute pancreatitis in five European countries: Etiology and mortality. *Pancreas* 2002; 24: 223–227
- 33 *Sadr-Azodi O, Andren-Sandberg A, Orsini N, Wolk A*. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: A prospective population-based study. *Gut* 2012; 61: 262–267; DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300566
- 34 *Whitcomb DC*. Genetic Risk Factors for Pancreatic Disorders. *Gastroenterology* 2013; 144: 1292–1302; DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.069

- 35 Wang D-B, Yu J, Fulcher AS, Turner MA. Pancreatitis in patients with pancreas divisum: Imaging features at MRI and MRCP. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4907–4916; DOI: 10.3748/wjg.v19.i30.4907
- 36 Frossard J-L, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143–152; DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60107-5
- 37 Clemens DL, Wells MA, Schneider KJ, Singh S. Molecular mechanisms of alcohol associated pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 147–157; DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.147
- 38 Frossard JL, Saluja A, Bhagat L, Lee HS, Bhatia M, Hofbauer B, Steer ML. The role of intercellular adhesion molecule 1 and neutrophils in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology* 1999; 116: 694–701
- 39 Papachristou GI. Prediction of severe acute pancreatitis: Current knowledge and novel insights. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6273–6275; DOI: 10.3748/wjg.14.6273
- 40 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis—2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102–111; DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779
- 41 Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *New England Journal of Medicine* 2015; 372: 1629–1638; DOI: 10.1056/NEJMoa1415236
- 42 Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: e1-e15; DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063
- 43 Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CHC, Schaapherder AF, Gooszen HG. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009; 96: 267–273; DOI: 10.1002/bjs.6447
- 44 Gunjaca I, Zunic J, Gunjaca M, Kovac Z. Circulating cytokine levels in acute pancreatitis-model of SIRS/CARS can help in the clinical assessment of disease severity. *Inflammation* 2012; 35: 758–763; DOI: 10.1007/s10753-011-9371-z
- 45 Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: Characteristics of a new subgroup. *Pancreas* 2001; 22: 274–278

- 46 Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1272–1281; DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.075
- 47 Beyer G, Hoffmeister A, Michl P, Gress TM, Huber W, Algül H, Neesse A, Meining A, Seufferlein TW, Rosendahl J, Kahl S, Keller J, Werner J, Friess H, Bufler P, Löhr JM, Schneider A, Lynen P, Esposito I, Grenacher L, Mössner J, Lerch MM, Mayerle J. S3-Leitlinie Pankreatitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); 2021
- 48 Huber W, Schmid RM. Diagnostik und Therapie der akuten Pankreatitis. *Internist*; 52: 823–832; DOI: 10.1007/s00108-010-2796-x
- 49 Phillip V, Schuster T, Hagemes F, Lorenz S, Matheis U, Preinfalk S, Lippl F, Saugel B, Schmid RM, Huber W. Time period from onset of pain to hospital admission and patients' awareness in acute pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42: 647–654; DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182714565
- 50 Swaroop VS, Chari ST, Clain JE. Severe Acute Pancreatitis. *JAMA* 2004; 291: 2865–2868; DOI: 10.1001/jama.291.23.2865
- 51 Yang R-W, Shao Z-X, Chen Y-Y, Yin Z, Wang W-J. Lipase and pancreatic amylase activities in diagnosis of acute pancreatitis in patients with hyperamylasemia. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4: 600–603
- 52 Leser HG, Gross V, Scheibenbogen C, Heinisch A, Salm R, Lausen M, Ruckauer K, Andreesen R, Farthmann EH, Scholmerich J. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 782–785
- 53 Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute Pancreatitis: Bench to the Bedside. *Gastroenterology* 2007; 132: 1127–1151; DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.055
- 54 Alsamarrai A, Das SLM, Windsor JA, Petrov MS. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1635-44.e5; quiz e103; DOI: 10.1016/j.cgh.2014.01.038
- 55 Martinez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J, Madaria E de, Robles-Diaz G, Perez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: An updated meta-analysis. *Pancreatology* 2006; 6: 206–209; DOI: 10.1159/000092104

- 56 *Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB.* The harmless acute pancreatitis score: A clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 702-5; quiz 607; DOI: 10.1016/j.cgh.2009.02.020
- 57 *Oskarsson V, Mehrabi M, Orsini N, Hammarqvist F, Segersvard R, Andren-Sandberg A, Sadr Azodi O.* Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2011; 11: 464-468; DOI: 10.1159/000331502
- 58 *Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA.* Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1974; 61: 443-451
- 59 *Kuo DC, Rider AC, Estrada P, Kim D, Pillow MT.* Acute Pancreatitis: What's the Score? *J Emerg Med* 2015; 48: 762-770; DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.02.018
- 60 *Cho Y-S, Kim H-K, Jang E-C, Yeom J-O, Kim S-Y, Yu J-Y, Kim Y-J, Do K-R, Kim S-S, Chae H-S.* Usefulness of the Bedside Index for severity in acute pancreatitis in the early prediction of severity and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42: 483-487; DOI: 10.1097/MPA.0b013e318267c879
- 61 *Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA.* The early prediction of mortality in acute pancreatitis: A large population-based study. *Gut* 2008; 57: 1698-1703; DOI: 10.1136/gut.2008.152702
- 62 *Larvin M, McMahon MJ.* APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989; 2: 201-205
- 63 *Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.* APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829
- 64 *Bakker OJ, Issa Y, van Santvoort HC, Besselink MG, Schepers NJ, Bruno MJ, Boermeester MA, Gooszen HG.* Treatment options for acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 462-469; DOI: 10.1038/nrgastro.2014.39
- 65 *Mao E-Q, Fei J, Peng Y-B, Huang J, Tang Y-Q, Zhang S-D.* Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 1639-1644
- 66 *Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA.* Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD002837; DOI: 10.1002/14651858.CD002837.pub2
- 67 *Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MGH, van der Heijden GJMG, Windsor JA, Gooszen HG.* Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with

- severe acute pancreatitis: A meta-analysis of randomized trials. *Arch Surg* 2008; 143: 1111–1117; DOI: 10.1001/archsurg.143.11.1111
- 68 *Eckerwall GE, Tingstedt BBA, Bergenzaun PE, Andersson RG*. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery--a randomized clinical study. *Clin Nutr* 2007; 26: 758–763; DOI: 10.1016/j.clnu.2007.04.007
- 69 *McClave SA, Heyland DK*. The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 305–315; DOI: 10.1177/0884533609335176
- 70 *Thompson DR*. Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: A review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1266–1272; DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03536.x
- 71 *Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrutia G*. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD009179; DOI: 10.1002/14651858.CD009179.pub2
- 72 *Villatoro E, Mulla M, Larvin M*. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD002941; DOI: 10.1002/14651858.CD002941.pub3
- 73 *Jiang K, Huang W, Yang X-N, Xia Q*. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 279–284; DOI: 10.3748/wjg.v18.i3.279
- 74 *Sharma VK, Howden CW*. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: A meta-analysis. *Pancreas* 2001; 22: 28–31
- 75 *Turner R*. Chronic pancreatitis: Negotiating the complexities of diagnosis and management. *Aust Fam Physician* 2015; 44: 718–722
- 76 *DiMagno MJ, DiMagno EP*. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 531–536; DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283639370
- 77 *Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Morteale KJ, Levy MJ, Kwon R, Lieb JG, Stevens T, Toskes PP, Gardner TB, Gelrud A, Wu BU, Forsmark CE, Vege SS*. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: Evidence-Based Report on Diagnostic Guidelines. *Pancreas* 2014; 43: 1143–1162; DOI: 10.1097/MPA.0000000000000237
- 78 *Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J*. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2020; 396: 499–512; DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0

- 79 *Balaji LN, Tandon RK, Tandon BN, Banks PA.* Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in southern India. *Int J Pancreatol* 1994; 15: 29–34
- 80 *Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST.* Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2192–2199; DOI: 10.1038/ajg.2011.328
- 81 *Spanier BM, Bruno MJ, Dijkgraaf MGW.* Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: A nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3018–3026; DOI: 10.3748/wjg.v19.i20.3018
- 82 *Jupp J, Fine D, Johnson CD.* The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 219–231; DOI: 10.1016/j.bpg.2010.03.005
- 83 *Coté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, Brand RE, Banks PA, Lewis MD, DiSario JA, Gardner TB, Gelrud A, Amann ST, Baillie J, Money ME, O'Connell M, Whitcomb DC, Sherman S.* Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 266–273; DOI: 10.1016/j.cgh.2010.10.015
- 84 *Andriulli A, Botteri E, Almasio PL, Vantini I, Uomo G, Maisonneuve P.* Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: A meta-analysis. *Pancreas* 2010; 39: 1205–1210; DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181df27c0
- 85 *Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS.* Chronic pancreatitis: Challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132: 1557–1573; DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.001
- 86 *Habtezion A.* Inflammation in Acute and Chronic Pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 395–399; DOI: 10.1097/MOG.0000000000000195
- 87 *Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM.* Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7231–7240; DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7231
- 88 *G C, al e.* Pancreatic diabetes. - PubMed - NCBI; 2009. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Choudhuri%20G,%20Lakshmi%20CP,%20Goel%20A.%20Pancreatic%20diabetes.%20Trop%20Gastroenterol%202009;30:71%E2%80%9375>. Accessed: 2017 Jul 12

- 89 *Spanier BWM, Dijkgraaf MGW, Bruno MJ*. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 45–63; DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.007
- 90 *Sarner M, Cotton PB*. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 756–759
- 91 *Adibelli ZH, Adatepe M, Imamoglu C, Esen OS, Erkan N, Yildirim M*. Anatomic variations of the pancreatic duct and their relevance with the Cambridge classification system: MRCP findings of 1158 consecutive patients. *Radiol Oncol* 2016; 50: 370–377; DOI: 10.1515/raon-2016-0041
- 92 *Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T, Miyakawa H, Ohara H, Ito T, Naruse S, Sata N, Suda K, Hirota M, Takeyama Y, Shiratori K, Hatori T, Otsuki M, Atomi Y, Sugano K, Tanaka M*. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2010; 45: 584–591; DOI: 10.1007/s00535-010-0242-4
- 93 *Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Büchler MW, Bufler P, Dathe K, Fölsch UR, Friess H, Izbicki J, Kahl S, Klar E, Keller J, Knoefel WT, Layer P, Loehr M, Meier R, Riemann JF, Rünzi M, Schmid RM, Schreyer A, Tribl B, Werner J, Witt H, Mössner J, Lerch MM, appendix, and members of the guideline committee in the, Dufour MC, Adamson MD, Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Miyake H, Harada H, Kunichika K, Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J, Gastard J, Joubaud F, Farbos T, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Mullhaupt B, van Geenen EJ, Smits MM, Schreuder TC, Mossner J, Keim V, Niederau C, Durbec JP, Sarles H, Johnson CD, Hosking S, Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, Maruyama K, Otsuki M, Cros RC, Bidart JM, Stigendal L, Olsson R, Talamini G, Bassi C, Falconi M, Levy P, Mathurin P, Roqueplo A, Suda K, Shiotsu H, Nakamura T, Bakker OJ, van Santvoort HC, Hagensars JC, Yan MX, Li YQ, Garg PK, Tandon RK, Jacob JJ, John M, Thomas N, Carnaille B, Oudar C, Pattou F, Burtin P, Person B, Charneau J, Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Kim MH, Lee SS, Kim CD, Spicak J, Poulouva P, Plucnarova J, Su WJ, Chen HL, Lai HS, Yattoo RP, Siegel JH, Agha FP, Williams KD, Dhar A, Goenka MK, Kochhar R, Quest L, Lombard M, Buhler H, Seefeld U, Deyhle P, Akatsu T, Aiura K, Takahashi S, Frulloni L, Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Knoblauch M, Mohr P, Muellhaupt B, Vaona B, Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Aston CE, Howes N, Greenhalf W, Applebaum-Shapiro SE, Finch R, Pfutzer RH, Simon P, Weiss FU, Sahin-Toth M, Rebours V, Boutron-Ruault MC, Jooste V, Schnee M, Elitsur Y, Chertow BC, Jewell RD, Le Bodic L, Bignon JD, Ragueneas O, Georgelin T, Aoun E, Chang CC, Greer JB, Luck W, Hennies HC, Durno C, Corey M, Zielenski J, Cohn JA, Neoptolemos JP,*

Feng J, Choudari CP, Imperiale TF, Sherman S, Sharer N, Schwarz M, Malone G, Bogdanova N, Boeck KD, Weren M, Proesmans M, Rosendahl J, Szmola R, Masson E, Chen JM, Scotet V, Le MC, Delcenserie R, Chang MC, Chang YT, Wei SC, Sarles JC, Muratore R, Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Chari ST, Giday SA, Smyrk TC, Levy MJ, Nakajima H, Kloeppe G, Zhang L, Gabbrielli A, Pezzilli R, Assmus C, Barthet M, Mollard BR, Kloppel G, Sipos B, Zamboni G, Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG, Rodriguez-Justo M, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Comfort MW, Steinberg AG, Ellis I, Löhr J, Holtmann G, DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH, Malagelada JR, Seidensticker F, Droge M, Hofses S, Dumasy V, Delhaye M, Cotton F, Ockenga J, Pertkiewicz M, Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B, Kalvaria I, Labadarios D, Shephard GS, Mann ST, Stracke H, Lange U, Mann V, Bozkurt T, Braun U, Leferink S, Chowdhury RS, Forsmark CE, Chowdhury R, Bhutani MS, Mishra G, Stevens T, Lopez R, Adler DG, Conwell DL, Zuccaro G, Purich E, Vargo JJ, Albashir S, Bronner MP, Parsi MA, Bali MA, Sztantics A, Metens T, Golstein P, Deviere J, Donati F, Boraschi P, Gigoni R, Siegmund E, Lohr JM, Schuff-Werner P, Rathmann W, Haastert B, Icks A, Hardt PD, Hauenschild A, Jaeger C, Nalop J, Ewald N, Bretzel RG, Fantus IG, Creutzfeldt W, Arnold R, Lohr M, Catalano MF, Sahai A, Levy M, Lahoti S, Geenen JE, Chong AK, Hoffman BJ, Nattermann C, Goldschmidt AJ, Dancygier H, Pungpapong S, Wallace MB, Woodward TA, Wiersema MJ, Lehman GA, Tamura R, Ishibashi T, Testoni PA, Mariani A, Curioni S, Adamek HE, Albert J, Breer H, Buscail L, Escourrou J, Moreau J, Zuccaro G JR, Glasbrenner B, Malfertheiner P, Hollerbach S, Ruser J, Ochs A, Leodolter A, Zimmermann S, Sahai AV, Zimmerman M, Aabakken L, Gebel M, Stiehl M, Freise J, Sarner M, Cotton PB, Sai JK, Suyama M, Kubokawa Y, Janssen J, Schlorer E, Greiner L, Saftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F, Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Dietrich CF, Hirche TO, Ott M, Bagul A, Siriwardena AK, Buchler MW, Martignoni ME, Ramesh H, Schneider A, Singer MV, Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Freeny PC, vanSonnenberg E, Arvanitakis M, Maertelaere VD, Rickes S, Uhle C, Brugge WR, Stier A, Wahnschaffe U, Will U, Mueller A, Topalidis T, Fritscher-Ravens A, Brand L, Knofel WT, Adler G, Seufferlein T, Kim JK, Altun E, Elias J, Hocke M, Schmidt C, Zimmer B, Krishna NB, Mehra M, Reddy AV, Popescu C, Cazacu S, Napoleon B, Alvarez-Sanchez MV, Gincoul R, Ardengh JC, Paulo GA, Nakao FS, Horwhat JD, Paulson EK, McGrath K, Choi EK, Kim JC, Sugumar A, Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Kitamura N, Gardner TB, Vege SS, Wu BU, Johannes RS, Sun X, Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Mahlke R, Blum T, Banks PA, Freeman ML, Field BE, Hepner GW, Shabot MM, Fuller

RK, Loveland JP, Frankel MH, Naeije R, Salingret E, Clumeck N, Sarr MG, Sanfey H, Cameron JL, Jakobs R, Adamek MU, Bubnoff ACv, Staritz M, Niesel HC, Klimpel L, Kaiser H, Bernhardt A, Kortgen A, Niesel H, Thompson DR, Niederau M, Luthen R, Eatock FC, Brombacher GD, Steven A, McClave SA, Greene LM, Snider HL, Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Powell JJ, Murchison JT, Fearon KC, Pupelis G, Selga G, Austrums E, Sax HC, Warner BW, Talamini MA, Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Karamitsios N, Saltzman JR, Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV, Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG, Chong P, Menezes N, Imrie CW, Carter CR, McKay CJ, Kumar A, Singh N, Prakash S, Leclaire S, Antonietti M, Ben-Soussan E, Huber W, Umgelter A, Reindl W, Heresbach D, Pariente EA, Besselink MG, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Teich N, Aghdassi A, Fischer J, Weimann A, Braunert M, Muller T, Zhihui T, Wenkui Y, Weiqin L, Sahin H, Mercanligil SM, Inanc N, Fuentes-Orozco C, Cervantes-Guevara G, Mucino-Hernandez I, Wang X, Li W, Zhang F, Loveday BP, Pylypchuk RD, Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, Xu T, Cai Q, Villatoro E, Mulla M, Larvin M, Hart PA, Bechtold ML, Marshall JB, Xue P, Deng LH, Zhang ZD, Isenmann R, Runzi M, Kron M, Rokke O, Harbitz TB, Liljedal J, Vries ACd, Buskens E, Sand J, Nordback I, Zhang MM, Cheng JQ, Lu YR, Boermeester MA, Sharma M, Banerjee D, Nieuwenhuijs VB, van Minnen LP, Connor S, Alexakis N, Raraty MG, Mier J, Leon EL, Castillo A, Niebel W, Goebell H, Shankar S, Silverman SG, Feuerbach S, Uhl W, Raczynski S, Borte G, Seewald S, Groth S, Omar S, Seifert H, Wehrmann T, Schmitt T, Gottschalk P, Settmacher U, Stallmach A, Hippenstiel J, Prakash K, Lekha V, Schaapherder AF, Witteman BJ, Bollen TL, Horvath KD, Biermer M, Schmitt W, Chauhan S, Dite P, Ruzicka M, Zboril V, Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Stocken DD, Burris HA, Moore MJ, Izbicki JR, Yekebas EF, Strate T, Beger HG, Schlosser W, Friess HM, Vijungco JD, Prinz RA, van Berkel AM, Oskam D, Genz I, Smith MT, Ikenberry SO, Kozarek RA, Nguyen-Tang T, Dumonceau JM, Bugallo M, Moreira LS, Andren-Sandberg A, Dervenis C, Traverso LW, Tompkins RK, Urrea PT, Usatoff V, Brancatisano R, Williamson RC, Nealon WH, Walser E, Cheruvu CV, Clarke MG, Prentice M, Bartoli E, Yzet T, Johnson MD, Walsh RM, Henderson JM, Kraft M, Lamblin G, Gasmi M, Gouyon B, Ruszniewski P, Bradley EL, Clements JL, Gonzalez AC, Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A, Tanaka M, Chari S, Adsay V, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, Grutzmann R, Niedergethmann M, Pilarsky C, Baker ME, Gore RM, Bartosch HRA, Andersson R, Sahel J, Bodiou-Bertei C, Udd M, Leppaniemi AK, Bidel S, Widdison AL, Alvarez C, Karanjia ND, Treacy PJ, Worthley CS, Rosch T, Daniel S, Scholz M, Cremer M, McCarthy J, Hogan WJ,

Binmoeller KF, Jue P, Huibregtse K, Schneider B, Vrij AA, Ball TJ, Patterson DJ, Ponchon T, Bory RM, Hedelius F, Smits ME, Rauws EA, van Gulik TM, Boerma D, Sauer B, Talreja J, Ellen K, Guda NM, Partington S, Schneider HT, May A, Benninger J, Costamagna G, Tringali A, Buttman A, Brand B, Kahl M, Sidhu S, Barrioz T, Ingrand P, Besson I, Ghosh S, Palmer KR, Groen AK, Out T, Smit JM, Out MM, Linder JD, George S, van Boeckel PG, Vleggaar FP, Siersema PD, Behm B, Brock A, Clarke BW, Wilcox CM, Tytgat GN, Cahen D, Rauws E, Fockens P, Farnbacher MJ, Rabenstein T, Ell C, Lawrence C, Romagnuolo J, Payne KM, McClaine RJ, Lowy AM, Matthews JB, Muller MW, Martin DJ, Riediger H, Adam U, Fischer E, Gaag, N A van der, van Eijck CH, Mullady DK, Amann ST, Bloechle C, Fantini L, Calculli L, Delcore R, Rodriguez FJ, Thomas JH, Mayer D, Buchler M, Lieb JG, Shuster JJ, Shafiq N, Rana S, Bhasin D, Vasileva G, Uden S, Bilton D, Nathan L, Kirk GR, White JS, McKie L, Bhardwaj P, Maulik SK, Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Ballegaard S, Christophersen SJ, Dawids SG, Cartmell MT, O'Reilly DA, Porter C, Guarner L, Navalpotro B, Molero X, Kaufman M, Singh G, Das S, Puli SR, Reddy JB, Howard TJ, Swofford JB, Wagner DL, Stefaniak T, Vingerhoets A, Makarewicz W, Gress F, Schmitt C, LeBlanc JK, DeWitt J, Johnson C, Madsen P, Hansen E, Santosh D, Lakhtakia S, Gupta R, Lemelin V, Lam E, Bell RH, Regan PT, Ohe, M R von der, Holst JJ, Wooldridge JL, Heubi JE, Amaro-Galvez R, Yamamoto H, Kalthoff L, Czako L, Takacs T, Hegyi P, Dominguez-Munoz JE, Vilarino-Insua M, Ritz MA, Fraser RJ, Di Matteo AC, Iglesias-Rey M, Heizer WD, Cleaveland CR, Iber FL, Delchier JC, Vidon N, Girardin MFS-M, Meyer JH, Elashoff J, Porter-Fink V, Borowitz D, Goss CH, Limauro S, Bruno MJ, Hoek FJ, Borm JJ, Durie PR, Bell L, Linton W, Lembcke B, Kirchhoff S, Carroccio A, Pardo F, Montalto G, Casellas F, Vaquero E, Smyth RL, Ashby D, O'Hea U, Serban DE, Florescu P, Miu N, Taylor CJ, Waters BL, Connett GJ, Lucas JS, Atchley JT, O'Keefe SJ, Stevens S, Lee R, Nojgaard C, Hebuterne X, Hastier P, Peroux JL, Suzuki A, Mizumoto A, Caliri S, Benini L, Sembenini C, Gullo L, Barbara L, Labo G, Marotta F, Frazer L, Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Fong Y, Gonen M, Rubin D, Belina F, Fronck J, Ryska M, Witzigmann H, Max D, Uhlmann D, Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Strobel O, Mobius C, Diener MK, Bruckner T, Contin P, Knaebel HP, Witte ST, Rahbari NN, Fischer L, Broering DC, Koninger J, Seiler CM, Sauerland S, Leitzbach S, Bachmann K, Busch P, Gloor B, Taherpour Z, Duval MK, Partington PF, Jimenez RE, Castillo CF-D, Rattner DW, Warshaw AL, Witte C, Krautzberger W, Busch C, Tesch C, Frey CF, Amikura K, Smith GJ, Bogoevski D, Honarpisheh H, Bockhorn M, Gebauer F, Shrikhande SV, Kleeff J, Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR,

- Yeo CJ, Sohn TA, Thayer SP, Riall TS, Coleman J, Kunz R, Poch B, Cataldegirmen G, Schneider CG, Asanuma Y, Koyama K, Saito K, Kim AW, Golshan MA, Iacono C, Bortolasi L, Serio G, Ikeda S, Matsumoto S, Maeshiro K, Rotman N, Sastre B, Fagniez PL, Sperti C, Pasquali C, Ferronato A, Fernandez-del CC, Sauvanet A, Partensky C, Partelli S, Boninsegna L, Salvia R, Braasch JW, Vito L, Nugent FW, Rossi RL, Rothschild J, Balcom JH, Wagner M, Schmied BM, Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Reid-Lombardo KM, Farnell MB, Crippa S, La Medina AR-D, Thomsen K, Butturini G, Welsch T, Borm M, Degrate L, Frommhold K, Molinari E, Seelig MH, Chromik AM, Weyhe D, Cruciani RA, Jain S, Laubenthal H, Becker M, Neugebauer E, Gueroult S, Parc Y, Duron F, Castro SMD, Busch OR, Sullivan T, Fiorianti J, Milan C, Pignon JP, Seicean A, Tantau M, Grigorescu M, Parenti M, Monti L, Billings BJ, Harmsen WS, Imamura K, Takebe K, Rosa ESL, Troncon LE, Gallo L JR, Tiengo A, Segato T, Briani G, Malka D, Bernades P, Parsaik AK, Murad MH, Sathananthan A, Moran CE, Sosa EG, Martinez SM, Teichmann J, Heitz PU, Mohan V, Premalatha G, Padma A, Schusdziarra V, Born P, Bischoff SC, Tuyns AJ, Pequignot G, Jensen OM, Salaspuro MP, Menge BA, Schrader H, Breuer TG, Ozturk E, Can MF, Yagci G, Linehan IP, Lambert MA, Brown DC, Cooperman AM, Herter FP, Marboe CA, Benifla M, Weizman Z, Tomomasa T, Tabata M, Miyashita M, Darge K, Anupindi S, Eloubeidi MA, Attila T, Hilden K, Manfredi R, Lucidi V, Gui B, Hsu RK, Draganov P, Leung JW, Siegel MJ, Martin KW, Worthington JL, Kugathasan S, Halabi I, Telega G, Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbohm A, Kage A, Gerstner T, Bell N, Konig S, Earl M, Noone PG, Zhou Z, Silverman LM, Audrezet MP, Le Marechal C, Iqbal CW, Baron TH, Moir CR, Griese M, Dokupil K, Latzin P, Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Graff GR, Maguiness K, McNamara J. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis: The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Z Gastroenterol* 2012; 108: 1447–1495; DOI: 10.1055/s-0041-107379
- 94 Sziegoleit A, Krause E, Klor HU, Kanacher L, Linder D. Elastase 1 and chymotrypsin B in pancreatic juice and feces. *Clin Biochem* 1989; 22: 85–89
- 95 *II JGL*, Draganov PV. Pancreatic function testing: Here to stay for the 21st century. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3149–3158; DOI: 10.3748/wjg.14.3149

- 96 *Nojgaard C, Olesen SS, Frokjaer JB, Drewes AM.* Update of exocrine functional diagnostics in chronic pancreatitis. *Clin Physiol Funct Imaging* 2013; 33: 167–172; DOI: 10.1111/cpf.12011
- 97 *Ammann RW, Muellhaupt B.* The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 1132–1140
- 98 *Delcore R, Rodriguez FJ, Thomas JH, Forster J, Hermreck AS.* The role of pancreatojejunostomy in patients without dilated pancreatic ducts. *Am J Surg* 1994; 168: 598-601; discussion 601-2
- 99 *Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, Fockens P, Poley J-W, Ahmed Ali U, Bollen TL, Busch OR, Dejong CH, van Duijvendijk P, van Dullemen HM, van Eijck CH, van Goor H, Hadithi M, Haveman J-W, Keulemans Y, Nieuwenhuijs VB, Poen AC, Rauws EA, Tan AC, Thijs W, Timmer R, Witteman BJ, Besselink MG, van Hooft JE, van Santvoort HC, Dijkgraaf MG, Boermeester MA.* Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 323: 237–247; DOI: 10.1001/jama.2019.20967
- 100 *Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, Loser C, Keim V.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr* 2006; 25: 275–284; DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.019
- 101 *Trang T, Chan J, Graham DY.* Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21st century. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11467–11485; DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11467
- 102 *DiMagno MJ, DiMagno EP.* Chronic Pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 523–531; DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283567dea
- 103 *McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H.* Endoscopic cannulation of the ampulla of vater: A preliminary report. *Ann Surg* 1968; 167: 752–756
- 104 *Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, Khashab MA, Kalloo AN, Singh VK.* Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 143-149.e9; DOI: 10.1016/j.gie.2014.06.045
- 105 *Baron TH.* Endoscopic management of biliary disorders: Diagnostic and therapeutic. *Surg Clin North Am* 2014; 94: 395–411; DOI: 10.1016/j.suc.2013.12.005

- 106 *Christodoulou DK, Tsianos EV*. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pancreatic diseases. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4755–4761; DOI: 10.3748/wjg.v16.i38.4755
- 107 *Adler DG, Baron TH, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, Qureshi W, Rajan E, Zuckerman MJ, Fanelli R, Wheeler-Harbaugh J, Faigel DO*. ASGE guideline: The role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 1–8; DOI: 10.1016/j.gie.2005.04.015
- 108 *Guda NM, Reddy DN, Kumar A*. Complications of ERCP. *Indian J Gastroenterol* 2014; 33: 1–9; DOI: 10.1007/s12664-013-0383-5
- 109 *Gherzi S, Fuccio L, Bassi M, Fabbri C, Cennamo V*. Current status of peroral cholangioscopy in biliary tract diseases. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 510–517; DOI: 10.4253/wjge.v7.i5.510
- 110 *Bai Y, Gao F, Gao J, Zou D-W, Li Z-S*. Prophylactic antibiotics cannot prevent endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced cholangitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2009; 38: 126–130; DOI: 10.1097/MPA.0b013e318189f16d
- 111 *Yoshida M, Takada T, Kawarada Y, Tanaka A, Nimura Y, Gomi H, Hirota M, Miura F, Wada K, Mayumi T, Solomkin JS, Strasberg S, Pitt HA, Belghiti J, Santibanes E de, Fan S-T, Chen M-F, Belli G, Hilvano SC, Kim S-W, Ker C-G*. Antimicrobial therapy for acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 83–90; DOI: 10.1007/s00534-006-1160-y
- 112 *Moon JH, Terheggen G, Choi HJ, Neuhaus H*. Peroral cholangioscopy: Diagnostic and therapeutic applications. *Gastroenterology* 2013; 144: 276–282; DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.045
- 113 *Dumonceau J-M, Riphaus A, Schreiber F, Vilmann P, Beilenhoff U, Aparicio JR, Vargo JJ, Manolaraki M, Wientjes C, Rácz I, Hassan C, Paspatis G*. Non-anesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates Guideline – Updated June 2015. *Endoscopy* 2015; 47: 1175–1189; DOI: 10.1055/s-0034-1393414
- 114 *A. Riphaus, T. Wehrmann, J Hausmann, B. Weber, S. von Delius, M. Jung, P. Tonner, J. Arnold, A. Behrens, U. Beilenhoff, H. Bitter, D. Domagk, S. In der Smitten, B. Kallinowski, A.*

- Meining, A. Schaible, D. Schilling, H. Seifert, F. Wappler, I. Kopp.* Update S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ 2014; 2014
- 115 *Zinsser E, Hoffmann A, Will U, Koppe P, Bosseckert H.* Success and complication rates of diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography--a prospective study. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 707–713
- 116 *Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TCK, Wong RCK, Ferrari AP JR, Montes H, Roston AD, Slivka A, Lichtenstein DR, Ruymann FW, van Dam J, Hughes M, Carr-Locke DL.* Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 652–656; DOI: 10.1067/mge.2002.129086
- 117 *Vavrecka A, Jancula L, Novotny I, Minarik P.* Endoscopic therapy of biliary tract diseases. *Bratisl Lek Listy* 1994; 95: 421–424
- 118 *Kapral C, Muhlberger A, Wewalka F, Duller C, Knoflach P, Schreiber F.* Quality assessment of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a running nationwide Austrian benchmarking project after 5 years of implementation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1447–1454; DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283583c6f
- 119 *Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, Pilotto A, Forlano R.* Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1781–1788; DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x
- 120 *Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, Hayward RA, Romagnuolo J, Elta GH, Sherman S, Waljee AK, Repaka A, Atkinson MR, Cote GA, Kwon RS, McHenry L, Piraka CR, Wamsteker EJ, Watkins JL, Korsnes SJ, Schmidt SE, Turner SM, Nicholson S, Fogel EL.* A Randomized Trial of Rectal Indomethacin to Prevent Post-ERCP Pancreatitis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1414–1422; DOI: 10.1056/NEJMoa1111103
- 121 *Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM.* Complications of Endoscopic Biliary Sphincterotomy. *New England Journal of Medicine* 1996; 335: 909–919; DOI: 10.1056/NEJM199609263351301
- 122 *Dumonceau J-M, Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J, Marek T, Baron TH, Hassan C, Testoni PA, Kapral C.* Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Updated June 2014. *Endoscopy* 2014; 46: 799–815; DOI: 10.1055/s-0034-1377875

- 123 *Balmadrid B, Kozarek R.* Prevention and management of adverse events of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013; 23: 385–403; DOI: 10.1016/j.giec.2012.12.007
- 124 *Cheng C-L, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, Ryan M, Parker H, Frakes JT, Fogel EL, Silverman WB, Dua KS, Aliperti G, Yakshe P, Uzer M, Jones W, Goff J, Lazzell-Pannell L, Rashdan A, Temkit M, Lehman GA.* Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 139–147; DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00380.x
- 125 *Cheon YK.* Can postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis be prevented by a pharmacological approach? *Korean J Intern Med* 2013; 28: 141–148; DOI: 10.3904/kjim.2013.28.2.141
- 126 *Murray WR.* Reducing the incidence and severity of post ERCP pancreatitis. *Scand J Surg* 2005; 94: 112–116; DOI: 10.1177/145749690509400206
- 127 *Sherman S, Ruffolo TA, Hawes RH, Lehman GA.* Complications of endoscopic sphincterotomy. A prospective series with emphasis on the increased risk associated with sphincter of Oddi dysfunction and nondilated bile ducts. *Gastroenterology* 1991; 101: 1068–1075
- 128 *Bub H, Burner W, Riemann JF, Stolte M.* Morphology of the pancreatic ductal epithelium after traumatization of the papilla of Vater or endoscopic retrograde pancreatography with various contrast media in cats. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 581–592
- 129 *Christoforidis E, Goulimaris I, Kanellos I, Tsalis K, Demetriades C, Betsis D.* Post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: Patient-related and operative risk factors. *Endoscopy* 2002; 34: 286–292; DOI: 10.1055/s-2002-23630
- 130 *Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA.* Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy* 2003; 35: 830–834; DOI: 10.1055/s-2003-42614
- 131 *Cotton P.B. MD, Lehman G. MD, Vennes J. MD, Geenen J.E. MD, Russell R.C.G. MD, Meyers W.C. MD, Liguory C. MD, Nickl N. MD.* Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383–393
- 132 *Tammaro S, Caruso R, Pallone F, Monteleone G.* Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: is time for a new preventive approach? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4635–4638; DOI: 10.3748/wjg.v18.i34.4635

- 133 *Thiruvengadam NR, Forde KA, Ma GK, Ahmad N, Chandrasekhara V, Ginsberg GG, Ho IK, Jaffe D, Panganamamula KV, Kochman ML*. Rectal Indomethacin Reduces Pancreatitis in High- and Low-Risk Patients Undergoing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2016; 151: 288-297.e4; DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.048
- 134 *Napoleon B, Alvarez-Sanchez MV, Leclercq P, Mion F, Pialat J, Gincul R, Ribeiro D, Cambou M, Lefort C, Rodriguez-Gironde M, Scoazec JY*. Systematic pancreatic stenting after endoscopic snare papillectomy may reduce the risk of postinterventional pancreatitis. *Surg Endosc* 2013; 27: 3377–3387; DOI: 10.1007/s00464-013-2920-9
- 135 *Bundesärztekammer*. Deutsche Fassung der Deklaration von Helsinki: Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung (Stand: 2013)
- 136 *El Nakeeb A, El Hanafy E, Salah T, Atef E, Hamed H, Sultan AM, Hamdy E, Said M, El Geidie AA, Kandil T, El Shobari M, El Ebidy G*. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Risk factors and predictors of severity. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 709–715; DOI: 10.4253/wjge.v8.i19.709
- 137 *Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M*. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2008; 57: 1004–1021; DOI: 10.1136/gut.2007.121657
- 138 *Carr-Locke DL*. Therapeutic role of ERCP in the management of suspected common bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: S170-S174; DOI: 10.1016/S0016-5107(02)70006-0
- 139 *Artifon ELA, Chu A, Freeman M, Sakai P, Usmani A, Kumar A*. A comparison of the consensus and clinical definitions of pancreatitis with a proposal to redefine post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 530–535; DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181c306c0
- 140 *Smeets X, Bouhouch N, Buxbaum J, Zhang H, Cho J, Verdonk RC, Römkens T, Venneman NG, Kats I, Vrolijk JM, Hemmink G, Otten A, Tan A, Elmunzer BJ, Cotton PB, Drenth J, van Geenen E*. The revised Atlanta criteria more accurately reflect severity of post-ERCP pancreatitis compared to the consensus criteria. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 557–564; DOI: 10.1177/2050640619834839
- 141 *Testoni PA, Mariani A, Giussani A, Vailati C, Masci E, Macarri G, Ghezzi L, Familiari L, Giardullo N, Mutignani M, Lombardi G, Talamini G, Spadaccini A, Briglia R, Piazzini L*. Risk

- factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1753–1761; DOI: 10.1038/ajg.2010.136
- 142 *Chen J-J, Wang X-M, Liu X-Q, Li W, Dong M, Suo Z-W, Ding P, Li Y.* Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years. *European Journal of Medical Research* 2014; 19: 26; DOI: 10.1186/2047-783X-19-26
- 143 *Kim EJ, Cho JH, Oh KY, Kim SY, Kim YS.* The Risk Factors for Moderately Severe and Severe Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification. *Pancreas* 2017; 46: 1208–1213; DOI: 10.1097/MPA.0000000000000912
- 144 *Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty M, Lee JG, Bjorkman DJ, Overby CS, Aas J, Ryan ME, Bochna GS, Shaw MJ, Snady HW, Erickson RV, Moore JP, Roel JP.* Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425–434; DOI: 10.1067/mge.2001.117550
- 145 *Talukdar R.* Complications of ERCP. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30: 793–805; DOI: 10.1016/j.bpg.2016.10.007
- 146 *Ding X, Zhang F, Wang Y.* Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *The Surgeon* 2015; 13: 218–229; DOI: 10.1016/j.surge.2014.11.005
- 147 *Pekgöz M.* Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A systematic review for prevention and treatment. *WJG* 2019; 25: 4019–4042; DOI: 10.3748/wjg.v25.i29.4019
- 148 *Guda NM, Freeman ML.* Overview of ERCP Complications: Prevention and Management. In: Lee LS, ed. *ERCP and EUS: A Case-Based Approach*. s.l.: Springer-Verlag; 2015: 37–56
- 149 *Phillip V, Schwab M, Haf D, Algül H.* Identification of risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in a high volume center. *PLOS ONE* 2017; 12: e0177874; DOI: 10.1371/journal.pone.0177874
- 150 *Matsubara H, Urano F, Kinoshita Y, Okamura S, Kawashima H, Goto H, Hirooka Y.* Analysis of the risk factors for severity in post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: The indication of prophylactic treatments. *World J Gastrointest Endosc* 2017; 9: 189–195; DOI: 10.4253/wjge.v9.i4.189

- 151 *Wilcox CM*. Prevention of Post-ERCP Pancreatitis Is More Than Just Suppositories and Stents. *Dig Endosc* 2017; DOI: 10.1111/den.12923
- 152 *Freeman ML*. Pancreatic stents for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1354–1365; DOI: 10.1016/j.cgh.2007.09.007
- 153 *Vila JJ, Artifon ELA, Otoch JP*. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications: How can they be avoided? *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 241–246; DOI: 10.4253/wjge.v4.i6.241

VIII DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei Univ.-Prof. Dr. med. Roland M. Schmid für die Möglichkeit, in seiner Abteilung promovieren zu dürfen, bedanken.

Mein herzlichster Dank gilt Prof. Dr. med. Hana Algül, der diese Arbeit mit großem Einsatz und unter exzellenter fachlicher Anleitung betreut hat.

Des Weiteren möchte ich mich besonders bei PD Dr. med. Veit Phillip bedanken, der mir immer tatkräftig und mit großem Engagement zur Seite stand.

Mein großer Dank geht auch an meinen Kommilitonen und guten Freund, Dr. med. David Haf, der für die Etablierung der PEPSI-Studie am Klinikum rechts der Isar gesorgt und damit den Grundstein für diese weiterführende Studie gelegt hat.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen beteiligten Mitarbeitern der endoskopischen Abteilung der II. medizinischen Klinik, durch deren Kollegialität und Hilfsbereitschaft ich mich dort sehr wohl gefühlt habe.

Schließlich gilt mein besonderer Dank meinem Vater, meiner leider bereits verstorbenen Mutter sowie meinen beiden Geschwistern und meinem Partner Henry Stosch, die mich alle während der gesamten Zeit, jeder auf seine Art, sehr ausdauernd, geduldig und liebevoll unterstützt haben. Ihnen widme ich diese Dissertation.