



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik

Klinikum rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid

**Prospektive Evaluation des klinischen Nutzens von Pankreasgang-Stents zur
Prävention der Post-ERCP Pankreatitis**

-

**Etablierung und Auswertung einer multizentrischen Datenbank im Rahmen der
PEPSI-Studie (Post-ERCP Pancreatitis Prevention by Stent Insertion)**

David Sathya Haf

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Hana Algül

2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 27.06.2016 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 15.03.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 3 |
| 1 Einleitung | 4 |
| 1.1 Grundlagen der akuten Pankreatitis..... | 4 |
| 1.1.1 Epidemiologie | 4 |
| 1.1.2 Pathophysiologie..... | 4 |
| 1.1.3 Ätiologie | 6 |
| 1.1.4 Klinik und Diagnostik..... | 8 |
| 1.1.5 Klassifikation | 9 |
| 1.1.6 Risikostratifizierung..... | 10 |
| 1.1.7 Management und Therapie | 12 |
| 1.2 Grundlagen der ERCP..... | 15 |
| 1.2.1 Indikationen und Kontraindikationen..... | 15 |
| 1.2.2 Instrumentarium..... | 16 |
| 1.2.3 Vorbereitung und Ablauf der Untersuchung | 16 |
| 1.2.4 Komplikationen..... | 17 |
| 1.3 Grundlagen der Post-ERCP Pankreatitis..... | 18 |
| 1.3.1 Pathophysiologie..... | 18 |
| 1.3.2 Risikofaktoren | 19 |
| 1.3.3 Diagnostik und Klassifikation | 19 |
| 1.3.4 Prophylaxe und Therapie | 20 |
| 2 Fragestellung und Motivation..... | 21 |
| 3 Patienten und Methoden..... | 22 |
| 3.1 Studienpopulation | 22 |
| 3.1.1 Einschlusskriterien | 22 |
| 3.1.2 Ausschlusskriterien | 22 |
| 3.1.3 Endpunkte und Studiendesign | 23 |
| 3.1.4 Klassifikation von Patienten und Pankreatitis | 23 |
| 3.2 Procedere..... | 24 |
| 3.3 Vergleichspopulation | 27 |
| 3.4 Studienprotokoll und Datenbank..... | 27 |
| 3.5 Etablierung einer internationalen Datenbank | 28 |
| 3.6 Statistische Methoden | 28 |
| 4 Ergebnisse..... | 30 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.1 | Studienpopulation | 30 |
| 4.1.1 | Patienteneigenschaften | 30 |
| 4.1.2 | Untersuchungseigenschaften | 31 |
| 4.1.3 | PEP in der Studienpopulation | 33 |
| 4.2 | Vergleichspopulation | 37 |
| 4.2.1 | Patienteneigenschaften | 37 |
| 4.2.2 | PEP in der Vergleichspopulation | 38 |
| 4.3 | Vergleich der Studienpopulation mit der Vergleichspopulation | 40 |
| 4.4 | Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 41 |
| 5 | Diskussion | 44 |
| 5.1 | Diskussion der Methoden | 44 |
| 5.2 | Diskussion der Ergebnisse..... | 45 |
| 5.2.1 | Aussagekraft der Studienpopulation | 45 |
| 5.2.2 | Aussagekraft der Vergleichspopulation | 46 |
| 5.3 | Diskussion der ERCP und der PEP | 47 |
| 5.3.1 | Indikationen der ERCP..... | 47 |
| 5.3.2 | Definition der PEP | 48 |
| 5.3.3 | PEP-Inzidenzen im Vergleich..... | 48 |
| 5.3.4 | Risikofaktoren der PEP | 50 |
| 5.3.5 | Vergleich von P-Stents | 51 |
| 5.3.6 | Besonderheiten im Umgang mit P-Stents..... | 52 |
| 5.3.7 | Empfehlungen für ERCP-Untersuchungen | 53 |
| 5.4 | Limitationen | 55 |
| 6 | Zusammenfassung | 56 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 57 |
| 8 | Anhang: ERCP-Protokoll..... | 73 |
| 9 | Danksagung..... | 75 |
| 10 | Lebenslauf..... | 76 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------|--|
| Abb. | Abbildung |
| AP | Akute Pankreatitis |
| ca. | circa |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CT | Computertomographie |
| EDTA | Ethylendiamintetraacetat |
| ERC | Endoskopisch retrograde Cholangiographie |
| ERCP | Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie |
| ERP | Endoskopisch retrograde Pankreatikographie |
| ESGE | European Society of Gastrointestinal Endoscopy |
| F | French (1,65mm) |
| GGT | Gamma-Glutamyltransferase |
| IQR | Interquartilsabstand (interquartile range) |
| KI | Konfidenzintervall |
| MRCP | Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NNT | Number needed to treat |
| NPW | Negativer prädiktiver Wert |
| nS-Gruppe | nicht-Stent-Gruppe |
| o.g. | oben genannt |
| OR | Odds Ratio |
| PaCO ₂ | Arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck |
| PEP | Post-ERCP Pankreatitis |
| PEPSI | Post-ERCP Pancreatitis Prevention by Stent Insertion |
| PPW | Positiver prädiktiver Wert |
| P-Stent | Pankreasgang-Stent |
| S-Gruppe | Stent-Gruppe |
| SIRS | Systemic Inflammatory Response Syndrome |
| SOD | Sphinkter-Oddi-Dysfunktion |
| V.a. | Verdacht auf |
| vs. | versus |
| z.B. | zum Beispiel |

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der akuten Pankreatitis

Die akute Pankreatitis (AP) ist definiert als entzündliche Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, die durch plötzlich einsetzende Bauchschmerzen mit Erhöhung der Pankreasenzyme im Blut und/oder Urin gekennzeichnet ist. Sie ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. In 80-85% aller Fälle limitiert sich die AP von selbst und führt im Verlauf zu einer Restitutio ad integrum. Bei 15-20% aller Patienten entwickeln sich schwere Komplikationen bis hin zu Pankreasnekrosen und Multiorganversagen. Die Mortalität der AP liegt im Durchschnitt bei 5% und kann je nach Schweregrad auf bis zu 10-30% ansteigen [13,118,161].

1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der AP wird in der Literatur mit jährlich 30-45 Erkrankungsfällen pro 100000 Einwohner angegeben [121,130,171]. Die berichteten Inzidenzen variieren jedoch von Land zu Land sehr stark und bewegen sich zwischen 14,7/100000 Personen pro Jahr in den Niederlanden und 45,1/100000 Personen pro Jahr in Japan [137,142]. Einige Studien berichten von ansteigenden Inzidenzzahlen über die letzten Dekaden [130,137,170]. Es wird kontrovers diskutiert, ob dieser Anstieg auf ansteigende Zahlen der biliärer AP in einer zunehmend übergewichtigen Bevölkerung oder auf verbesserte Diagnostik und einem besseren Verständnis der Erkrankung zurückzuführen ist [11,106,170,172]. Viele Studien berichten von einer im Durchschnitt rückläufigen Mortalität. In Folge der verbesserten Sensitivität diagnostischer Mittel wird die milde AP heutzutage wahrscheinlich häufiger erkannt und diagnostiziert. Folglich sinkt der prozentuale Anteil der schweren AP und gleichzeitig die damit verbundene Mortalität [100].

1.1.2 Pathophysiologie

Die genaue Pathophysiologie der AP ist erst wenig verstanden. Als gemeinsame Endstrecke verschiedener Ursachenhypothesen kommt es zur gestörten Sekretion zymogenhaltiger Vesikel aus den Azinuszellen und zu einer vorzeitige Aktivierung von Verdauungsenzymkaskaden mit Autodigestion und nachfolgender

Entzündungsreaktion [22]. Die Pathophysiologie der häufigsten Ursachen der AP veranschaulicht Abb.1 nach Frossard et. al. [57].

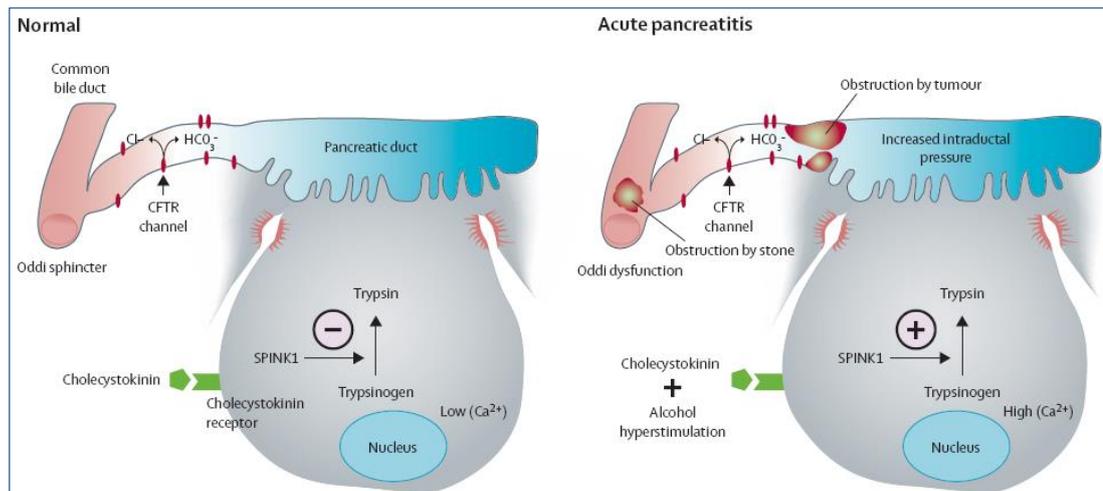


Abb. 1: Die häufigsten Auslöser der akuten Pankreatitis nach Frossard et. al. [57].

Obstruktive Tumore oder Steine im Gallen- oder Pankreasgang können durch Sekretverhalt zu einem intraduktalen Druckanstieg führen. Alkohol und ein erhöhter Calciumspiegel sind mögliche Triggerfaktoren einer unkontrollierten Trypsinaktivierung in den pankreatischen Azinuszellen [57]. Es entsteht eine Entzündungsreaktion mit lokaler Aktivierung von Mediatoren. Zu diesen zählen Neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten und die Interleukine IL-1, IL-6 und IL-8. Durch eine transendotheliale Translokation von Leukozyten werden weitere schädigende Enzyme freigesetzt [58]. Hieraus können lokale und organübergreifende Komplikationen entstehen [117,177].

In der frühen Phase der Entzündung kommt es aufgrund einer Hyperinflammation zu systemischen Komplikationen mit SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome). Von SIRS spricht man, wenn 2 der folgenden 4 Punkte zutreffen [19]:

- Temperatur: < 36 °C oder > 38 °C
- Puls: > 90/Minute
- Atemfrequenz: > 20/Minute oder $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHG}$
- Leukozyten: < 4000/mL oder > 12000/mL oder > 10% unreife neutrophile Granulozyten

Die späte Phase ist von einer antiinflammatorischen Reaktion gekennzeichnet, die zu lokalen Komplikationen und Sepsis führen kann. Das Zusammenspiel dieser beiden Phänomene bedarf einer individuellen therapeutischen Herangehensweisen [69,94].

1.1.3 Ätiologie

Die Ätiologie der AP ist in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht, Ethnizität und Herkunftsland der Patienten sehr unterschiedlich. Die biliäre Pankreatitis präsentiert sich häufiger bei Frauen, während die alkoholische Pankreatitis häufiger Männer betrifft [170]. Die Identifikation der Ursache ist prognostisch, therapeutisch und für die Prävention von Rezidiven entscheidend [123]. Die AP entstammt in 60-80% aller Fälle einer biliären oder ethyltoxischen Genese. Der prozentuale Anteil dieser beiden Ursachen variiert von Land zu Land sehr stark und ist in Abb. 2 nach Phillip et. al. [123] zusammenfassend dargestellt. Die Dominanz der biliären gegenüber der alkoholischen AP (71,4% vs. 6,0%) präsentiert sich in Griechenland sehr ausgeprägt. In Finnland zeigt sich hingegen aufgrund des hohen durchschnittlichen Alkoholkonsums in der Bevölkerung ein umgekehrtes Verhältnis zwischen biliärer und alkoholischer AP (6,3% vs. 79,3%) [63,66]. Die Daten für die Grafik wurden aus elf verschiedenen Studien gewonnen [18,46,56,63,66,81,114,121,134,135,144].

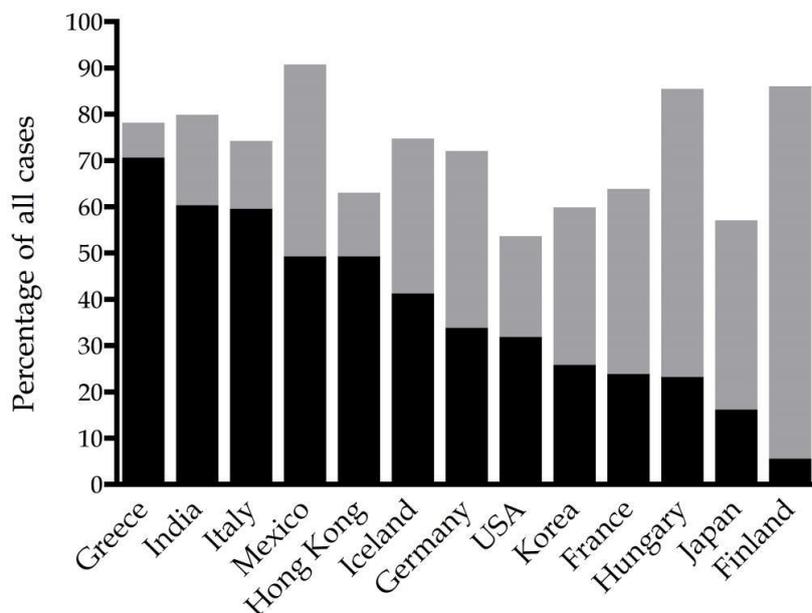


Abb. 2: Regionale Unterschiede in der Häufigkeit der biliären (schwarz) und ethyltoxischen (grau) Genese der akuten Pankreatitis nach Phillip et. al. [123].

Gallensteine:

Die häufigste Ursache der AP sind Gallensteine, die zu einer Obstruktion im distalen Abschnitt der Gallenwege führen. Eine erhöhte Inzidenz der biliären AP zeigt sich vor allem bei hellhäutigen älteren Frauen und erreicht einen Maximalwert bei Koexistenz von kleinen Gallensteinen (< 5mm im Durchmesser) oder einer Mikrolithiasis [30,95,156]. Eine frühzeitige Abgrenzung der biliären AP ist wichtig, weil hier die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie durch Steinentfernung in einer Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) besteht [70].

Alkohol:

Das absolute Risiko einer alkoholinduzierten Pankreatitis beträgt 2% bis 5% der Patienten mit hohem Alkoholkonsum von 40g (Frauen) bzw. 60g (Männer) Alkohol pro Tag. Das bedeutet, dass Alkoholiker ein 4-fach erhöhtes Risiko gegenüber Nichtalkoholikern haben, an einer Pankreatitis zu erkranken [85,88,169]. Übermäßiger Alkoholkonsum ist mit einem attributiven Risiko von 40% die häufigste Ursache der chronischen Pankreatitis und nach Gallensteinen die zweithäufigste Ursache der AP [32,59,170].

Weitere Ursachen:

Die Ursachen der verbleibenden 20-40% der AP-Fälle teilen sich wie folgt auf:

- Iatrogene Ursachen: 5-13% [7,44,87,102,111,121]
 - medikamentös-toxische Pankreatitis: 1,4-4,3%
 - Post-ERCP Pankreatitis (PEP): 0,4-11%
- Hyperkalzämie: 1.5-8% [9,152]
- Hypertriglyceridämie: 1,1-3,8% [50,63,121]
- Idiosynkratische Reaktionen auf Drogen: 0,1-2% [111]
- Seltene Ursachen: Virusinfektionen [17,116], anatomische Alterationen [159] und genetische Dispositionen [162]

Trotz ausführlicher Diagnostik bleiben 10-25% aller AP-Fälle ungeklärt und werden einer idiopathischen Genese zugesprochen [44,57,63,121,133].

1.1.4 Klinik und Diagnostik

Die Diagnose einer AP kann gestellt werden, wenn 2 der 3 folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Typische klinische Beschwerden
- Erhöhung der Serum-Lipase bzw. -amylase über das 3-fache der Norm
- Typische morphologische Veränderungen in der Bildgebung

Das klinische Leitsymptom der AP sind dumpfe heftige Oberbauchschmerzen, die gürtelförmig in den Rücken ausstrahlen können und häufig einer Analgesie mit Opioiden bedürfen [122]. Die Intensität und Lokalisation der Schmerzen korreliert jedoch nicht mit dem Schweregrad der AP. Begleitende Symptome der AP können Erbrechen, Darmparalyse, Fieber, „prallelastischer Gummibauch“, Tachykardie, Hypotonie, Angst und Vigilanzstörungen sein [71,123].

Zur weiteren Diagnostik der AP wird der Serum-Lipase-Wert bestimmt. Eine Erhöhung über das 3-fache (> 240 U/L) des oberen Normwertes gilt als positiver Indikator der AP. Die alleinige Bestimmung der Serum-Lipase ist ausreichend und der alleinigen Bestimmung der Serum-Amylase bezüglich Sensitivität und Spezifität überlegen. Die Bestimmung beider Parameter bringt keinen diagnostischen Vorteil [13,80]. Die Höhe der pankreatischen Enzymaktivität im Serum korreliert nicht mit dem Schweregrad der AP [86,121,122]. Die Bestimmungen des Serum-Wertes von Interleukin IL-6 und dem C-reaktiven Protein (CRP) wurden als verlässlichste Prädiktoren der schweren AP identifiziert [93,176].

Zu den wichtigsten Differenzialdiagnosen der AP gehören Nierenerkrankungen, Appendizitis, Cholezystitis und entzündliche Darmerkrankungen. Hierbei kann es auch zu geringen Erhöhungen der Serum-Lipase bzw. Serum-Amylase kommen. Aufgrund der Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie ist es wichtig, frühzeitig eine biliäre Ursache zu erkennen. Neben einer gründlichen Anamnese stützt sich der Nachweis einer biliären Genese vor allem auf die laborchemische Bestimmung der Cholestaseparameter (alkalische Phosphatase, GGT, Bilirubin und Transaminasen). Eine Erhöhung der GPT (> 3 -fache der Norm) besitzt einen positiv prädiktiven Wert (PPW) von 95% für eine biliäre Genese [70]. Die konventionelle Sonographie von Gallenblase und Gallenwegen zeigt eine hohe Sensitivität und Spezifität. Ist eine biliäre Pankreatitis mit diesen Untersuchungen nicht sicher auszuschließen, kann eine

Endosonographie (EUS) wertvolle Hinweise liefern [71]. Die EUS ist zum Nachweis einer Choledocholithiasis nicht nur der konventionellen Sonographie sondern auch der diagnostischen ERCP überlegen. Kostspielige Labormarker wie Procalcitonin oder auch eine Computertomographie (CT) bieten diesbezüglich keinen zusätzlichen diagnostischen Vorteil [70,110]. Ein CT dient zunächst zum Ausschluss anderer Differentialdiagnosen, sollte aber bei ausbleibender Besserung nach 3-5 Tagen zum Ausschluss lokaler Komplikationen durchgeführt werden.

1.1.5 Klassifikation

Die neue Atlanta Klassifikation aus dem Jahr 2013 ist eine überarbeitete Version der 1993 veröffentlichten Atlanta Klassifikation und teilt die AP in eine milde, moderate und schwere Form der Entzündungsreaktion ein.

Eine milde AP, bei der es weder zu Organversagen noch zu lokalen oder systemischen Komplikationen kommt, stellt mit 80-85% aller Fälle die häufigste aller Formen dar [161]. Sie wird auch als ödematös bezeichnet und heilt oft innerhalb einer Woche vollständig aus [123,161].

Bei einer moderaten AP begrenzen sich lokale Komplikationen und/oder vorübergehende Organfunktionsstörungen auf maximal 48 Stunden [12].

Die schwere, bzw. nekrotisierende AP verläuft häufig zweiphasig. Abb. 3 zeigt den biphasischen Verlauf nach Phillip et. al. [123]. Beide Phasen sollten dabei für sich alleine betrachtet werden [12]. Die frühe Phase ist durch eine komplexe Inflammationsreaktion gekennzeichnet und dauert ca. 7-10 Tage. Zu Beginn der AP kommt es zu einer systemischen Proinflammation mit SIRS, gefolgt von einer gemischten Inflammationsphase mit MARS (Mixed Antagonist Response Syndrome). Letztendlich kommt es im Verlauf der späten Erkrankungsphase zu einer antiinflammatorischen Reaktion mit CARS (Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome) [31,64,73]. In dieser Phase ist das Immunsystem herunterreguliert und begünstigt somit Infektionen von pankreatischen und/oder peripankreatischen Nekrosen [16]. Die schwere AP ist mit einer Mortalität von 10-30% eine lebensbedrohliche Erkrankung, die es früh zu identifizieren gilt [161].

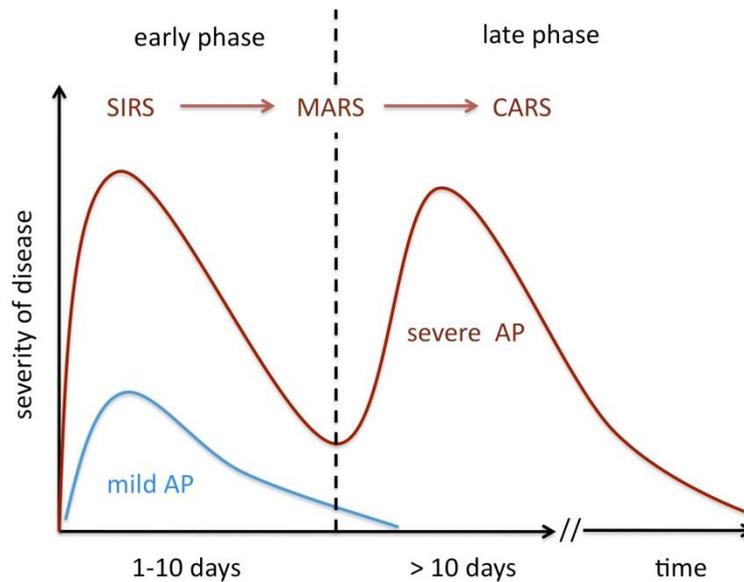


Abb. 3: Biphasischer Verlauf der akuten Pankreatitis nach Phillip et. al. [123]. SIRS: Systemic inflammatory response syndrome; MARS: Mixed antagonist response syndrome; CARS: Compensatory anti-inflammatory response syndrome.

1.1.6 Risikostratifizierung

Der Verlauf der ersten 24 Stunden ist für die Prognoseabschätzung der AP essenziell. Um eine adäquate Therapie auf Normal- oder Intensivstation zu bahnen, sollte eine frühzeitige Risikostratifizierung erfolgen.

Risikofaktoren:

Zu den patientenbezogenen Risikofaktoren für eine schwere Pankreatitis gehören ein Patientenalter über 55 Jahre und ein Body-Mass-Index (BMI) von mehr als 30 [13,103,165]. Zur ersten Prognoseabschätzung eignen sich einfach zu bestimmende Parameter [71]. Ein erhöhter Serum-Harnstoff (> 25 mg/dL) bei Aufnahme und/oder ein Anstieg während der erst 24 Stunden, ein erhöhter CRP-Wert (> 150 mg/L), das Vorhandensein eines SIRS, sowie eine Hypokalzämie korrelieren mit einem schweren Verlauf und einer schlechten Prognose der AP [4,37,165,166]. Ein normaler Hämatokrit ($< 44\%$) und eine Normoglykämie sprechen gegen einen schweren nekrotisierenden Verlauf [89].

Scoring-Systeme:

In den vergangenen Jahrzehnten wurden viele einzelne Parameter auf ihren Nutzen zur Prognoseabschätzung der AP untersucht. Die daraus resultierenden Scoring-Systeme unterscheiden sich im Profil ihrer Vor- und Nachteile [123].

Zur initialen Orientierung kann der HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score) aus drei einfach zu bestimmenden Parametern ermittelt werden:

- Keine peritonealen Reizzeichen wie Loslassschmerz oder Abwehrspannung
- Normaler Hämatokrit (< 43% für Männer bzw. < 39,6% für Frauen)
- Serum-Kreatinin normal (< 2 mg/dL)

Ein positiver HAPS, bei dem alle drei Parameter zum Aufnahmezeitpunkt zutreffen, sagt mit einer hohen Wahrscheinlichkeit (PPW: 98-98,7%) einen harmlosen Verlauf der AP voraus [92,113].

Der BISAP-Score (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) wurde entwickelt und an über 18000 Patienten in 177 Krankenhäusern validiert, um Patienten mit einem schweren Verlauf der Pankreatitis möglichst früh und mit einfachen Mitteln identifizieren zu können [168]. Die folgenden fünf Parameter haben sich dabei als hoch prädiktiv für die Schwere des Verlaufs erwiesen:

- B: Harnstoff-Stickstoff (BUN, Blood Urea Nitrogen) > 25 mg/dl
- I: Mentaler Status eingeschränkt (Glasgow Coma Scale < 15)
- S: SIRS (nach den o.g. SIRS-Kriterien)
- A: Alter über 60 Jahre
- P: Pleuraerguss

Für jeden zutreffenden Parameter wird 1 Punkt vergeben. Die Mortalität ist von der Summe der Punkte abhängig und beträgt bei 0 Punkten 0.1-0.2%. Bei einem Patient mit 5 Punkte ist mit einer Mortalität von 22.5-26.7% zu rechnen [168]. Ein BISAP-Score ≥ 3 ist ein Prädiktor für einen schweren Verlauf der AP mit einer Sensitivität von 83% und einem PPW von 76,9% [20,28,168].

Der Ranson-Score ist einer der ältesten Scores zur Prognoseabschätzung einer AP. Er berechnet sich aus den in Tabelle 1 aufgeführten Parametern zum Zeitpunkt der Aufnahme und nach 48 Stunden [128]. Für jeden zutreffenden Parameter wird 1 Punkt vergeben und am Ende zu einem Punktwert addiert. Bei ≥ 3 Ranson-Punkten ist mit einer hohen Sensitivität (83,9%) und Spezifität (78%) von einer schweren Pankreatitis

auszugehen. Eine endgültige Prognoseabschätzung ist aber erst 48 Stunden nach Aufnahme möglich [81,174].

Tabelle 1: Ranson-Kriterien zur Prognoseeinschätzung einer AP nach Ranson et. al. [128].

Ranson-Kriterien

| Bei Aufnahme | Nach 48 Stunden |
|--------------------------|---|
| · Alter > 55 Jahre | · Volumendefizit > 6L |
| · Leukozyten > 16 G/L | · Harnstoff-Stickstoff-Anstieg um > 5 mg/dL |
| · ASAT > 255 U/L | · Basendefizit > 4 mmol/L |
| · LDH > 350 U/L | · PaO2 < 60 mmHg |
| · Blutzucker > 200 mg/dL | · Serum-Kalzium < 2 mmol/L |
| | · Hämatokrit-Abfall um > 10% |

| Punktwert | Mortalität |
|--------------|------------|
| · 0–2 Punkte | · < 1 % |
| · 3–4 Punkte | · 15 % |
| · 5–6 Punkte | · 40 % |
| · > 6 Punkte | · 100 % |

ASAT: Aspartat-Aminotransferase; LDH: Lactatdehydrogenase; PaO2: Sauerstoffpartialdruck.

Der APACHE-II-Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) ist ein intensivmedizinischer Score, der 12 Akutparameter mit Punkten für das Patientenalter und bestehenden Vorerkrankungen verrechnet [91]. Mit einem schweren Verlauf der AP ist ab einem Wert von 8 APACHE-II-Punkten zu rechnen. Die Sensitivität beträgt 65-83%, die Spezifität 77-91%, der positiv prädiktiven Wert (PPW) 23-69% und der negativ prädiktive Wert (NPW) 86-99% [62,174]. Dieser relativ komplexe Score liefert wie der Ranson-Score erst frühestens nach 48 Stunden eine ausreichende Prognose für den Verlauf und limitiert daher den Nutzen in der frühen Phase der Pankreatitis [70].

1.1.7 Management und Therapie

Patienten mit einer diagnostizierten milden AP können, falls keine Risikofaktoren dagegensprechen, ambulant behandelt werden. Eine stationäre Aufnahme mit engmaschigem Monitoring der Vitalparameter und regelmäßiger Evaluation der Erkrankungsschwere sollte bei einem zu erwartenden moderaten oder schweren Verlauf der AP erfolgen. Patienten mit einem Ranson-Score ≥ 3 , BISAP-Score ≥ 3 , APACHE-II-Score ≥ 8 oder einem vermuteten Organschaden sollten frühzeitig auf eine Überwachungs- oder Intensivstation verlegt werden [123]. Trotz intensiver Forschung gibt es bisher noch keine pharmakologische Therapie der AP [119].

Deshalb sind supportive Maßnahmen und ein optimales Management der lokalen und systemischen Komplikationen die Eckpfeiler einer erfolgreichen Behandlung der AP.

Flüssigkeitstherapie:

Im Rahmen der Entzündungsreaktion kommt es zu ausgeprägten Flüssigkeitsverschiebungen. Eine frühe adäquate Volumensubstitution verbessert die pankreatische Mikrozirkulation und damit die Prognose AP [48,150]. Die Menge der Flüssigkeitssubstitution sollten dem klinischen Zustand, dem Alter, dem Gewicht und an bestehende renale und kardiale Vorerkrankungen des Patienten angepasst werden [68]. Neuere Studien beschreiben ein gutes intensivmedizinisches Monitoring mittels PICCO (Puls Contour Cardiac Output) [71]. Ringer-Laktatlösungen sind isotonischen Kochsalzlösungen wahrscheinlich überlegen [167].

Kausale Therapie:

Der Ansatz der kausalen Therapie besteht in erster Linie aus der Elimination von Risikofaktoren der AP. Substanzen wie Alkohol und anderen Drogen, die eine Pankreatitis auslösen oder fördern können, sollten vermieden werden. Bei biliärer Genese kann die AP durch eine ERC (Endoskopisch retrograde Cholangiographie) ursächlich behandelt werden. Die Indikation zur ERC sollte bei bestehender Cholangitis und Choledocholithiasis in Abhängigkeit vom Obstruktionsgrad der Gallenwege gestellt werden. Bei biliärer AP mit Cholangitis und Obstruktion des Gallenhauptgangs ist die Indikation sofort zu stellen, bei fehlender Cholangitis aber absehbar schwerem Verlauf der AP in Erwägung zu ziehen und bei fehlender Cholangitis und absehbar mildem Verlauf nicht indiziert [109,123,136,151,165].

Schmerztherapie:

Entgegen veralteter Überzeugungen von opioidinduzierten Papillenspasmen ist ein restriktiver Einsatz von Opioiden zur Analgesie der AP längst überholt. Es gibt keine Evidenz für eine Prognoseverschlechterung der AP durch den Einsatz von Opioiden [13,15,149]. Folglich ist eine schmerzadaptierte Analgesie nach dem WHO-Stufenschema durchzuführen. Während die milde AP oft mit nichtopioiden Analgetika abgedeckt werden kann, ist bei schwereren Verläufen eine parenterale Analgesie mit starken Opioiden erforderlich [120].

Ernährungsmanagement:

Eine frühzeitige orale Ernährung führt zu einer Reduktion von systemischen und pankreatischen Infektionen, Krankenhausverweildauer und Mortalität [96,175]. Die AP kann zu einer gestörten gastrointestinalen Barriere führen. Dies kann zur vermehrten Translokation von Bakterien aus dem Gastrointestinaltrakt und folglich zu infizierten Nekrosen und/oder Sepsis führen [5,127]. Ein rascher Kostaufbau ist anzustreben, da orale Kost die gastrointestinale Barriere stabilisiert [13,38].

Antibiotische Therapie:

Möglicherweise kann eine Antibiotikaprophylaxe die Infektionsrate von Pankreasnekrosen in bestimmten Patientengruppen reduzieren. Jedoch existieren zu diesem Thema viele sich widersprechende Studien, sodass der klinische Nutzen weiterhin fraglich bleibt [14,76,139,158,164]. Eine kalkulierte antibiotische Therapie sollte bei Anzeichen einer Sepsis hingegen schnellstmöglich begonnen und nach Keimidentifikation zielgerichtet fortgeführt werden [47].

1.2 Grundlagen der ERCP

Die ERCP ist eine Untersuchung zur Diagnostik und Therapie von Erkrankungen des biliopankreatischen Systems. Mit Hilfe eines Sondierungsdrahtes und eines Katheters können nach Passage der Papille (Papilla duodeni major) der Ductus choledochus und der Ductus pancreaticus erreicht und durch Applikation von Kontrastmittel in der Röntgendurchleuchtung dargestellt werden. Die ERCP lässt sich in die endoskopisch retrograde Cholangiographie (ERC) und die endoskopisch retrograde Pankreatikographie (ERP) differenzieren.

1.2.1 Indikationen und Kontraindikationen

Aufgrund des technischen Fortschritts auf dem Gebiet der bildgebenden Diagnostik und der minimalinvasiven Chirurgie ist die Indikation zur ERCP sorgfältig und streng zu stellen. Eine diagnostische ERCP sollte nur dann erfolgen, wenn die Abklärung einer biliopankreatischen Erkrankung nicht eindeutig durch Ultraschalluntersuchungen und/oder Magnetresonanztomographie (MRCP) möglich ist und man sich von einer ERCP klinisch bedeutende Informationen verspricht. Rund 2/3 der ERCP-Indikationen geht auf ein Gallensteinleiden zurück [55]. Das Indikationsspektrum der ERCP ist in Tabelle 2 dargestellt [1,21,40,43,49,51,55,84,90,98,101,112,124,138,153,157].

Tabelle 2: Indikationen der diagnostischen und therapeutischen ERCP.

| Spektrum der ERCP-Indikationen | |
|--|---|
| Erkrankungen der Gallenwege | Erkrankungen des Pankreas |
| · Choledocholithiasis | · akute biliäre Pankreatitis |
| · Ikterus mit erhöhten Cholestase-Werten unklarer Ätiologie | · chronische und chronisch rezidivierende Pankreatitis |
| · akute und primär sklerosierende Cholangitis | · Pankreasgangfistel und -lecks |
| · Postcholezystektomie-Syndrom | · Pankreastumor und Missbildungen |
| Erweiterte endoskopische Diagnostik | Erweiterte endoskopische Therapie |
| · Biopsie und Zytologie | · Endoskopische Papillotomie |
| · Gewinnung von Galle oder Pankreassekret | · Endoskopische Drainage/Stenting von Gallen- und Pankreasgang |
| · Papillenmanometrie | · Ballondilatation von Strikturen |
| · Cholangioskopie und Pankreatoskopie | |

1.2.2 Instrumentarium

Die ERCP wird gewöhnlich mit einem flexiblen Seitblick-Videoendoskop (Duodenoskop) durchgeführt, das einen direkten Blick auf die Papille ermöglicht. Es gibt sowohl diagnostische als auch therapeutische Duodenoskope. Aufgrund der überwiegend therapeutischen Intension wird das etwas dickere therapeutische Duodenoskop mit einem Durchmesser bis 12,6mm und einem Arbeitskanal bis 4,8mm am häufigsten verwendet. Über den Arbeitskanal kann zusätzlich ein Cholangioskop bzw. ein Pankreoskop zur direkten Spiegelung und Probenentnahme vorgeschoben werden. Im Normalfall wird der Arbeitskanal jedoch für verschiedene Zusatzinstrumente genutzt. Hierzu zählen Führungsdrähte, Papillotom, Nadelmesser, Kontrastmittelkatheter, Ballon- und Dilatationskatheter, Bougies, Lithotripter und Steinextraktionskörbe. Mit einer mobilen oder fest installierten Röntgenanlage können anatomische Strukturen durch anspritzen mit Kontrastmittel und die Lage der Instrumente im Patienten sichtbar gemacht werden. Die ERCP geht insbesondere bei interventionellen Maßnahmen mit einem erhöhten Infektionsrisiko für den Patienten einher. Deshalb ist auf das absolut korrekte Einhalten der entsprechenden Hygienerichtlinien zu achten.

1.2.3 Vorbereitung und Ablauf der Untersuchung

Vorbereitung

Eine ausführliche Patientenaufklärung durch einen approbierten Arzt am Tag vor der Untersuchung hat sowohl schriftlich als auch mündlich zu erfolgen. Hierbei sind auch mögliche Allergien und Vorerkrankungen in Erfahrung zu bringen, die im Zuge der zur Untersuchung notwendigen Sedierung zu Problemen führen könnten. Zudem sollte ein aktuelles Labor mit Gerinnungsstatus, Cholestaseparameter und Serum-Lipase vorliegen. Zum Ausschluss von Differentialdiagnosen kann vor dem Eingriff eine abdominelle Ultraschalluntersuchung und/oder in bestimmten Fällen auch ein CT notwendig sein. Ebenso sollten vor der ERCP-Untersuchung der obere Gastrointestinaltrakt mit einer prograden Optik und die Gallen- und Pankreaswege mit einer EUS auf anatomische Besonderheiten und Pathologien untersucht werden. Bei bestehender Cholangitis umfasst die Therapie nicht nur die mechanische Beseitigung von Abflussbehinderungen, sondern auch die periinterventionelle Gabe eines wirksamen Antibiotikums zur Bekämpfung der bakteriellen Infektion [145]. Eine

routinemäßige Antibiotikagabe vor einer ERCP ist jedoch nicht gerechtfertigt [67]. Aufgrund der Sedierung und der besseren Sicht wird der Patient vor dem Eingriff nüchtern belassen. Der Patient wird in Bauchlage gelagert und am Monitor mit EKG, Sauerstoffsättigung und Blutdruck überwacht. Die Sauerstoffinsufflation erfolgt gewöhnlich über den Beißschutz oder transnasal.

Ablauf der Untersuchung

Vor und während der ERCP erfolgt eine Sedierung mit Benzodiazepinen und/oder Propofol. Nach Einführen des Duodenoskops und Magenpassage wird die Papilla duodeni major im Duodenum aufgesucht. Anschließend erfolgt die Sondierung der Papille. Dabei kann es zu verschiedenen Schwierigkeiten kommen. Die Gabe eines Spasmolytikums kann bei starker Darmmotilität in Erwägung gezogen werden. Gelingt die Sondierung der Papille trotz vieler Versuche nicht, kann mittels einer Precut-Papillotomie versucht werden, die Gallenwege zu sondieren. Nach erfolgreicher Sondierung der Papille werden je nach Indikation die Gallenwege oder der Pankreasgang mit einem Sondierungsdraht sondiert. Durch den Verlauf des Sondierungsdrahtes und durch Kontrastmittelgabe können die Katheterlage und mögliche Pathologien wie Gallengangssteine oder Strikturen erkannt werden. Eine Papillotomie und Stenteinlage zur Gewährleistung des Gallenabflusses sind typische Prozeduren während einer ERC. Am Ende der Untersuchung sollten der Gallenabfluss gewährleistet sein, Blutungen sistieren und die eingebrachte Luft auf dem Rückzug des Endoskops abgesaugt werden. Nach der Untersuchung wird der Patient in einem Aufwachraum am Monitor für eine gewisse Zeit überwacht.

1.2.4 Komplikationen

Die Komplikationsrate der ERCP mit Papillotomie wird in der Literatur zwischen 3,4% und 15,7% angegeben [6,45,78,154,155,178]. Die häufigsten Komplikationen sind PEP (3,5-13,1%), Blutungen (0,3-4,5%), akute Cholangitis (0,2-5,0%) und Perforation (0,1-1,0%) [3,6,45,79,178]. Die untersuchungsbezogene Mortalität wird mit 1-5/1000 ERCP-Patienten (0,1-0,5%) angegeben [6,78,143]. Zudem existieren allgemeine Risiken wie Reaktionen auf die Medikamente und durch vasovagale Reflexe vermittelte Herzrhythmusstörungen. Eine unsachgemäße Sedierung stellt einen wesentlichen Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen dar [42]. Aufgrund der relativ hohen Komplikationsrate wird heutzutage die ERCP kaum mehr

zu diagnostischen, sondern ausschließlich zu therapeutischen Zwecken genutzt [163]. Eine adäquate Patientenselektion und der Einsatz von risikoarmen diagnostischen Verfahren, wie EUS und Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie (MRCP), helfen dabei, unnötige diagnostische ERCPs zu vermeiden.

1.3 Grundlagen der Post-ERCP Pankreatitis

Die ERCP ist ein mittlerweile gut etabliertes Verfahren zur Therapie von benignen und malignen Erkrankungen des biliopankreatischen Systems. Die PEP stellt dabei die häufigste und klinisch bedeutendste Komplikation der ERCP dar. Die Inzidenz wird in der Literatur mit 3,5-13,1% angegeben und kann abhängig von dem Vorhandensein von Risikofaktoren auf bis zu 40% ansteigen [6,45,147]. In den meisten prospektiven Studien liegt die Inzidenz im Bereich von 3,5% für ein nicht selektiertes Patientengut und 20% für Hochrisikopatienten [10,41,53].

Obwohl die meisten Fälle (80-90%) der PEP als milde klassifiziert werden, entwickelt ein kleiner Teil der Patienten eine schwere Pankreatitis, was eine verlängerte Hospitalisation und die Aufnahme auf eine Intensivstation zur Folge hat. Die Morbidität und Mortalität ist bei diesen Patienten deutlich erhöht [41,55].

1.3.1 Pathophysiologie

Die genaue Pathophysiologie der PEP ist ebenso wie die der AP erst wenig verstanden. Es gibt jedoch verschiedene Erklärungsansätze.

Eine mechanische Traumatisierung der Papille während der ERCP kann zu einem Papillenödem und zu einem Spasmus des Sphinkter-Oddi führen, wodurch der Abfluss des Pankreassekrets behindert wird. Dies führt zu einer Druckerhöhung im Pankreasgang [3,140]. Ebenso kann eine forcierte Applikation von Kontrastmittel den Druck im Pankreasgangsystem erhöhen. Als Folge davon gelangt Pankreassekret ins umliegende Gewebe und führt durch Aktivierung von pankreatischen Enzyme zur Autodigestion [29].

Chemische, mikrobiologische und thermische Faktoren, die mit einer ERCP in Verbindung stehen, können die PEP weiter begünstigen [141,146]. Eine zu lange Schnittführung während der Papillotomie kann direkte Schäden am

Pankreasparenchym verursachen. Letztendlich kommt es durch die genannten Faktoren zu einer lokalen Entzündungsreaktion im Pankreasgewebe.

1.3.2 Risikofaktoren

In einer Metaanalyse von Masci et. al. aus 15 prospektiven und 52 retrospektiven Kohortenstudien zu den Risikofaktoren der PEP konnte gezeigt werden, dass eine Sphinkter-Oddi-Dysfunktion (SOD), das weibliche Geschlecht und eine Pankreatitis in der Vorgeschichte als patientenbezogene Risikofaktoren der PEP gelten. Als untersuchungsbezogene Risikofaktoren haben sich die Precut-Papillotomie und die Kontrastmittelinjektion in den Pankreasgang herauskristallisiert [104]. Letzteres konnte in mehreren Studien bestätigt werden [23,26,77,99,131]. Weitere Risikofaktoren der PEP waren ein nicht erweiterter Gallengang [99], ein Durchmesser des Gallengangs < 1cm [26,39,55,141], jüngerer Alter (< 40 Jahre) [36,99] und eine schwierige Sondierung der Papille [55,115,125].

1.3.3 Diagnostik und Klassifikation

Aktuell gibt es keine einheitliche Leitlinie, die das Vorhandensein einer PEP definiert. Die beiden folgenden Definitionen werden am häufigsten verwendet.

Die Konsensus-Definition und Einteilung des Schweregrades der PEP nach Cotton et. al. [34] ist schon seit über 20 Jahren in Gebrauch. Die PEP wurde ursprünglich als klinische Pankreatitis mit erhöhtem Serum-Amylase-Wert (>3-fache der Norm) definiert, die zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt führt. Der Schweregrad der Pankreatitis wurde von der Dauer des verlängerten Krankenhausaufenthaltes abhängig gemacht. Freeman et. al. [55] postulierten kurze Zeit später die alternative Bestimmung der Serum-Lipase an Stelle der Serum-Amylase.

Die klinische Definition der PEP nach den neuen Atlanta-Kriterien [12] entspricht der Definition der AP, ergänzt durch den zeitlichen und damit kausalen Zusammenhang mit einer ERCP Untersuchung. Die Klassifikation des Schweregrades der PEP erfolgt ebenfalls nach den neuen Atlanta-Kriterien.

1.3.4 Prophylaxe und Therapie

Dumonceau et. al. [41] veröffentlichten 2014 ein Update der Leitlinien der European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) für die Prophylaxe der PEP. Demnach sollte bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil für eine PEP eine rektale Gabe von 100mg Diclofenac oder Indometacin kurz vor oder nach der ERCP erfolgen. Zusätzlich sollte bei Hochrisikopatienten die Installation eines prophylaktischen Pankreasgang-Stents (P-Stent) stark in Erwägung gezogen werden.

Die Therapie der PEP entspricht im Grunde der o.g. Therapie der AP. Dabei spielen eine frühzeitige aggressive Flüssigkeitstherapie, eine ausreichende Analgesie nach den Vorgaben des WHO-Stufenschemas und eine antibiotische Therapie bei gleichzeitig bestehender Cholangitis eine wichtige Rolle. Eine Studie konnte zeigen, dass durch ein protokollbasiertes Management der PEP die Anzahl an schweren Pankreatitiden, die Krankenhausverweildauer, der Einsatz von bildgebender Diagnostik und der Gebrauch von Antibiotika gesenkt werden konnte. Ein wichtiger Bestandteil der Therapie war hierbei eine an Vitalparametern und Hämatokrit angepasste parenterale Gabe von Flüssigkeit [129].

2 Fragestellung und Motivation

Die Post-ERCP Pankreatitis (PEP) ist mit einer Inzidenz von 4% bis 13% die häufigste Komplikation der ERCP. Maßnahmen zur Reduktion der PEP sind klinisch von großer Bedeutung. Der Nutzen eines Pankreasgang-Stents nach akzidenteller Sondierung des Pankreasgangs wurde in der vorliegenden Arbeit als Teil der PEPSI-Studie (Post-ERCP Pancreatitis Prevention by Stent Insertion) untersucht.

Die Fragestellung dieser Dissertation:

Kann während einer ERCP nach akzidenteller Drahtsondierung oder Kontrastmitteldarstellung des Pankreasgangs die Inzidenz der Post-ERCP Pankreatitis durch die passagere Einlage eines Plastik-Stents in den Pankreasgang reduziert werden?

3 Patienten und Methoden

3.1 Studienpopulation

Die Auswahl der Studienpopulation für diese Arbeit erfolgte durch Randomisierung von 60 geeigneten ERCP-Patienten im Beobachtungszeitraum von 36 Monaten. Dabei wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip in drei Blöcke mit jeweils 20 Patienten randomisiert, um eine gleichmäßige Verteilung nach jeweils 20 Patienten zu erreichen. Nach Randomisierung erhielten Patienten aus der Experimentalgruppe während der ERCP P-Stents und bildeten die Stent-Gruppe (S-Gruppe). Patienten aus der Kontrollgruppe wurden ohne P-Stents belassen und formten die nicht-Stent- Gruppe (nS-Gruppe).

3.1.1 Einschlusskriterien

Es wurden alle Patienten über 18 Jahren eingeschlossen, bei denen eine schriftliche Einwilligungserklärung vorlag und eine unbeabsichtigte Drahtsondierung oder Kontrastmitteldarstellung des Pankreasgangs während der Untersuchung erfolgte. Wegen der geringen Wahrscheinlichkeit einer akzidentellen Pankreasgangsondierung bei präpapillotomierten Patienten, wurden vornehmlich Erst-ERCP Patienten über die Möglichkeit einer Teilnahme an der PEPSI-Studie aufgeklärt.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Eine nicht erfolgte oder abgelehnte Aufklärung über die PEPSI-Studie oder eine bereits zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehende AP schlossen eine Studienteilnahme aus. Als objektiver Screening-Parameter für das Vorliegen einer AP diente die laborchemische Bestimmung der Lipase im Serum-Blut des Patienten. Ein 3-fach über der oberen Norm erhöhter Serum-Lipase-Wert wurde als Cut-off-Wert festgesetzt. Eine chronische Pankreatitis im schubfreien Intervall mit Serum-Lipase-Werten unterhalb 180U/L war kein Ausschlusskriterium. Patientinnen, bei denen eine Schwangerschaft in Frage kam, wurden ausgeschlossen. Die Indikation zu einer Intervention im Pankreasgang wurde als Ausschlusskriterium festgelegt. Zudem

wurden alle Patienten nachträglich ausgeschlossen, bei denen erst nach Randomisierung ein erhöhter präinterventioneller Lipase-Wert festgestellt wurde.

3.1.3 Endpunkte und Studiendesign

Der primäre Endpunkt der PEPSI-Studie war die Inzidenz der PEP innerhalb eines Zeitraums von 5 Tagen nach einer stattgehabten ERCP-Untersuchung. Es galt herauszufinden, ob ein temporärer P-Stent nach akzidenteller Sondierung des Pankreasgangs das Auftreten einer PEP signifikant reduzieren kann. Sekundärer Endpunkt war der Schweregrad der PEP.

Die PEPSI-Studie ist eine prospektive, randomisierte, einfach-verblindete, multizentrische, kontrollierte klinische Studie. Für diese Arbeit wurden jedoch lediglich Patienten des Klinikums rechts der Isar in München ausgewertet.

3.1.4 Klassifikation von Patienten und Pankreatitis

Bei schmerzfreen Patienten mit einem Serum-Lipase-Wert unterhalb 180U/L wurde das Vorhandensein einer PEP ausgeschlossen. Patienten ohne Schmerzen aber erhöhten Serum-Lipase-Werten ($> 180\text{U/L}$) wurden für eine Hyperlipasämie ohne existente PEP klassifiziert. Bei abdominalen Schmerzen ohne Erhöhung der Serum-Lipase wurde davon ausgegangen, dass die Schmerzen nicht PEP-bedingt waren. Die Kombination aus abdominalen Schmerzen und einer erhöhten Serum-Lipase ($> 180\text{U/L}$) 24 Stunden nach ERCP wurde als präsenle PEP gewertet. Die Evaluation erfolgte am Tag nach der ERCP. Eine Abweichung von den vorgegebenen 24 Stunden war aus organisatorischen Gründen häufig nicht zu verhindern. Tendenziell wurden die Patienten früher als 24 Stunden nach stattgehabter ERCP reevaluiert.

Die Klassifikation der Patienten mit einer PEP erfolgte nach der o.g. klinischen Klassifikation, die sich an die neuen Atlanta-Kriterien für die AP anlehnt.

Bei nicht eindeutiger Befundkonstellation wurde der Fall zwei unabhängigen Oberärzten der Abteilung für Gastroenterologie vorgestellt. Diese entschieden anhand der klinischen Untersuchung und der Laborwerte, jedoch unwissend über die P-Stent Situation, über das Vorhandensein einer PEP.

3.2 Procedere

Nach Einwilligung des Patienten erfolgte innerhalb von 72 Stunden vor ERCP eine Blutentnahme von maximal 20ml Blut. Für weitere genetische bzw. serologische Studien wurden je ein 5ml EDTA- und ein 5ml Serum-Röhrchen abgenommen und mit einem Patientenaufkleber versehen bei -18°C eingefroren. Der aktuelle Serum-Lipase-Wert wurde bei Bedarf aus vorhandenem Blut im Labor nachbestimmt.

Die Randomisierung der Studienpatienten erfolgte nach akzidenteller Sondierung oder Kontrastmitteldarstellung des Pankreasgangs. In der Regel erfolgte eine versehentliche Sondierung des Pankreasgangs am Anfang der ERCP mit einem Terumodraht und/oder einem Papillotom. Erkennbar war dies am typischen Verlauf des Führungsdrahtes entlang des Pankreasgangs nach links kranial lateral in der Durchleuchtung.



Abb. 4: ERCP: Unauffälliger Gallen- und Pankreasgang, mehrere unterschiedlich große Gallensteine in der Gallenblase und im Gallenblasengang. (Weiße Pfeile markieren den typischen Verlauf des Pankreashauptgangs). Modifiziert nach J. Guntau. (Von J. Guntau in der Wikipedia auf Deutsch - own work bei J. Guntau, Endoskopiebilder.de, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2304673>).

Abb. 4 zeigt ein Durchleuchtungsbild einer ERCP-Untersuchung mit Kontrastmitteldarstellung der Gallenwege und des Pankreashauptgangs, dessen typischer Verlauf, markiert durch weiße Pfeile, gut zu erkennen ist.

Nach versehentlicher Sondierung des Pankreasgangs und Randomisierung für die nS-Gruppe wurde entweder ein neuer Sondierungsversuch der Gallenwege unternommen oder zunächst mit dem Papillotom eine transpankreatische Sphinkterotomie an der Papilla duodeni major durchgeführt, um anschließend die Gallenwege leichter sondieren zu können. Wurde ein Patient für einen P-Stent randomisiert, war es dem Untersucher überlassen, den P-Stent sofort zu platzieren oder vorübergehend einen Teflondraht im Pankreasgang zu belassen, um am Ende der Untersuchung darüber einen P-Stent zu installieren. Der Durchmesser der P-Stents betrug 5 French (F) (1,65mm). In den meisten Fällen wurde ein nach außen gewinkelter „flanged“ 5F P-Stent aus Plastik mit multiplen Seitenlöchern zur besseren Drainage und einer Länge von 8cm verwendet. Seltener wurden P-Stents mit einer Länge von 5cm oder 10cm verwendet. Die Entscheidung über die Abmessungen des P-Stents wurde vom Untersucher anhand der Körpergröße des Patienten und abhängig vom Untersuchungsbefund getroffen. Die richtige Lage im Pankreasgang wurde am Ende der Untersuchung röntgenologisch und makroskopisch über die Seitblickoptik des Duodenoskops kontrolliert. Nach 5 Tagen (\pm 1 Tag) erfolgte eine erneute sonographische und/oder röntgenologische Lagekontrolle. Falls der P-Stent bereits spontan aus dem Pankreasgang disloziert war, war keine weitere endoskopische Intervention notwendig. War der zu untersuchende Bereich nicht sicher beurteilbar oder wurde der P-Stent als noch im Pankreasgang liegend identifiziert, wurde der P-Stent endoskopisch entfernt.

Eine AP 24 Stunden nach ERCP wurde als PEP gewertet. Hierzu erfolgte am Tag nach der Untersuchung eine erneute Blutentnahme mit einem Serum-Röhrchen für die Lipase-Wert-Bestimmung und einem weiteren Serum-Röhrchen, das für spätere serologische Untersuchungen mit einem Patientenaufkleber versehen im Gefrierschrank aufbewahrt wurde. Die Patienten wurden nach akuten und in der Nacht aufgetretenen Schmerzen befragt und zusätzlich einer kurzen klinischen abdominalen Untersuchung unterzogen. Bis zum Ende dieser Evaluation wurden die Patienten bzgl. eines möglicherweise gesetzten P-Stents nicht informiert, um das einfach verblindete

Studiendesign zu gewährleisten. Die Schmerzmitteleinnahme wurde aus der Pflegedokumentation abgelesen und registriert. Für Patienten der S-Gruppe, bei denen der P-Stent endoskopisch entfernt werden musste, wurden die gleichen klinischen und laborchemischen Untersuchungen angewandt, um eine mögliche Pankreatitis nach Entfernung des P-Stents zu registrieren.

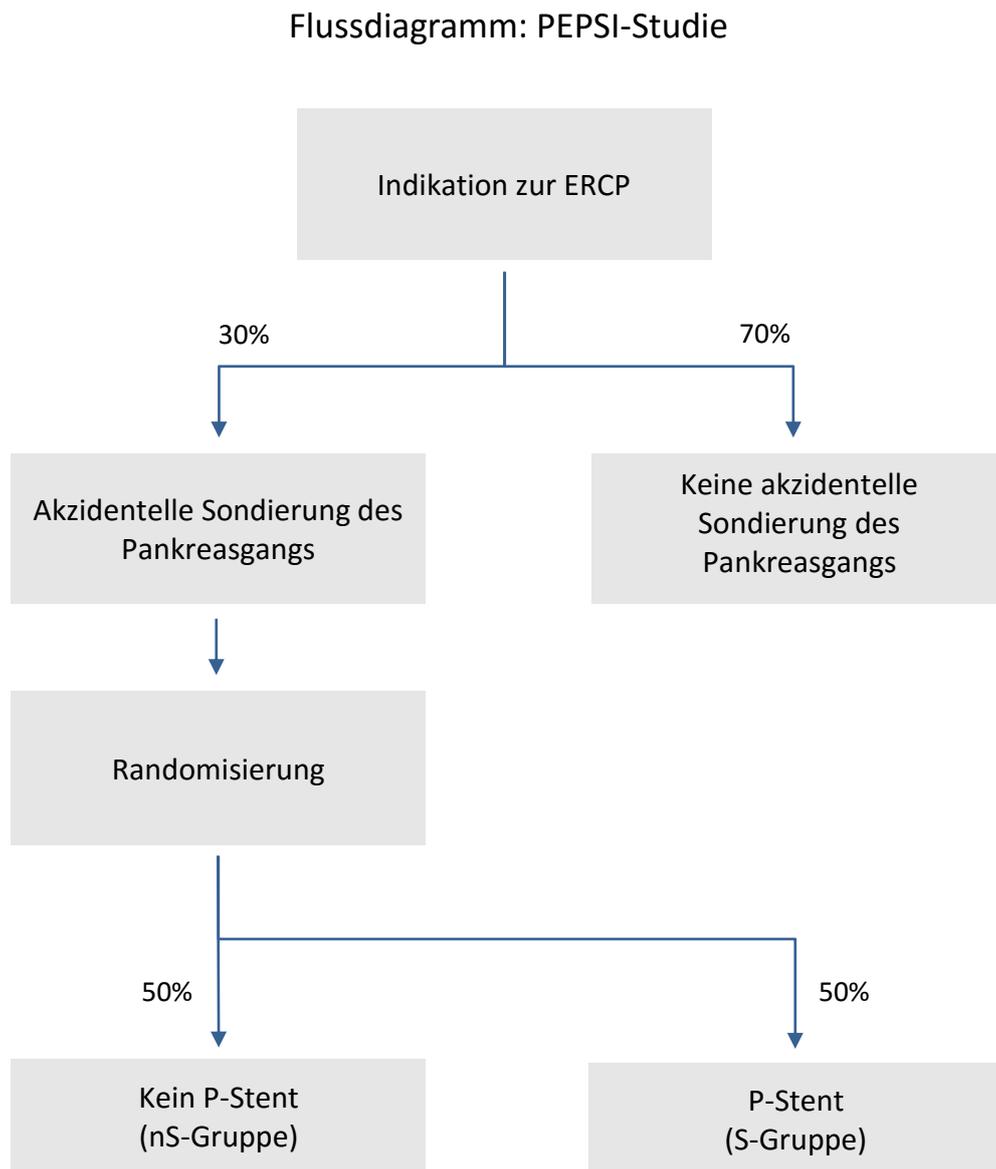


Abb. 5: Flussdiagramm der PEPSI-Studie.

Abb.5 veranschaulicht in vereinfachter Form den Weg eines Erst-ERCP Patienten von Indikationsstellung bis zur Randomisierung in eine der beiden Studiengruppen. Basierend auf Erfahrungswerten wurde angenommen, dass es bei 30% aller Erst-ERCPs zu einer akzidentellen Sondierung des Pankreasgangs kommt.

3.3 Vergleichspopulation

Die Datenbank wurde zusätzlich als Registrationsmöglichkeit für Erst-ERCP Patienten genutzt, die nicht in die PEPSI-Studie eingeschlossen werden konnten. Es wurden 421 Erst-ERCP Patienten aus dem Klinikum rechts der Isar im Zeitraum von Dezember 2010 bis Dezember 2013 retrospektiv ausgewertet und registriert. Die Daten wurden aus dem SAP-System der Klinik, dem Archiv für Patientenakten und dem Programm ENDOBASE der Firma OLYMPUS, das in der Endoskopie der II. medizinischen Klinik verwendet wurde, erhoben.

3.4 Studienprotokoll und Datenbank

Alle Studienpatienten wurden mit Hilfe eines ausführlichen ERCP-Protokolls in einer neu angelegten internetbasierten internationalen Datenbank erfasst (s. Anhang: ERCP-Protokoll). Die Datensätze wurden aus datenschutzrechtlichen Gründen in pseudonymisierter Form abgespeichert. Für die Programmierung wurde die Firma „Stein Communication“ (München) beauftragt. Der erste Patienteneintrag erfolgte am 12.08.2010. Jedes PEPSI-Zentrum erhielt einen eigenen mit Passwort geschützten Zugang zur Internetplattform. Für diese Arbeit wurden jedoch lediglich Patienten des Klinikums rechts der Isar in München ausgewertet.

Das verwendete ERCP-Protokoll und das Studienprotokoll sind für berechtigte Nutzer auf der Internetplattform als Download verfügbar. Mit Hilfe des ERCP-Protokolls wurden klinisch wichtige Informationen der Studienteilnehmer erhoben und anschließend in die Datenbank eingepflegt. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf mögliche Risikofaktoren für die Entstehung einer PEP, die medizinische Vorgeschichte, den Verlauf der Untersuchung und das Outcome der Patienten gelegt.

3.5 Etablierung einer internationalen Datenbank

Die internetbasierte internationale Datenbank ermöglicht es, ERCP-Daten der verschiedenen PEPSI-Zentren zu sammeln, zu standardisieren und schließlich auszuwerten. Durch dieses Konzept konnten weitere PEPSI-Zentren von dem Nutzen dieser Datenbank überzeugt und rekrutiert werden. Somit entstand eine multizentrische Studie mit folgenden PEPSI-Zentren:

- II. Medizinische Klinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München.
- Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie am Universitätsklinikum Leipzig.
- First city hospital of emergency care der Northern State Medical University in Arkhangelsk, Russland.
- Zentrum für Gastroenterologie im Pauls Stradins Clinical University Hospital in Riga, Lettland.

Diesem Zusammenschluss von Studienzentren wurde der Name „IMPACT - Study Group“ (International Multicenter Post-ERCP Pancreatitis Trial) gegeben. Die Internetseite dieser Studiengruppe ist unter folgendem Link zu finden:

- <http://www.ercp-register.com/>

Die Optimierung und Etablierung des ERCP-Protokolls im klinischen Alltag stellte einen wichtigen Teil dieser Dissertation dar. Es wurden einige Funktionen und Registrierungsmöglichkeiten geändert und/oder neu hinzugefügt, um der klinischen Relevanz der erhobenen Daten und den aktuellen Leitlinien gerecht zu werden.

3.6 Statistische Methoden

Die Randomisierungsbögen für die PEPSI-Studie wurden vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München in drei Blöcken mit jeweils 20 undurchsichtigen Briefumschlägen erstellt. Dadurch wurde eine zufällige Verteilung der Studienpatienten sichergestellt. Die statistischen Berechnungen im Rahmen der Studie wurden mit Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics 21 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) getätigt und vom Institut für Medizinische

Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München kontrolliert. Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Bei allen Vergleichen dichotomer Parameter aus verschiedenen Gruppen wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Zudem wurden bei signifikant unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten die Odds Ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) berechnet. Nach Möglichkeit wurde auch die Number needed to treat (NNT) errechnet. Falls Werte nicht vorhanden waren, wurden die Verhältnisse, basierend auf der Zahl der validen Daten, kalkuliert.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

4.1.1 Patienteneigenschaften

Es wurden insgesamt 478 Erst-ERCP Patienten im Beobachtungszeitraum von drei Jahren erfasst und ausgewertet. Von ca. 200 aufgeklärten Patienten konnten 60 Patienten für die PEPSI-Studie rekrutiert und randomisiert werden. Drei Patienten wurden nachträglich ausgeschlossen. Bei einem Studienpatienten war das korrekte Platzieren des P-Stens aus anatomischen und/oder pathologischen Gründen nicht möglich. Bei zwei Patienten wurde im Nachhinein ein Serum-Lipase-Wert von > 180 U/L vor ERCP festgestellt. Die statistischen Berechnungen erfolgten somit aus den Daten der verbleibenden 57 Studienpatienten. Ein Patient, der primär für die S-Gruppe randomisiert wurde, wurde in die nS-Gruppe transferiert, da während der Untersuchung ein technisches Problem (Ausfall des Röntgen-C-Bogens) auftrat und der P-Stent nicht platziert werden konnte. Es wurde im Gegensatz zu den ausgeschlossenen Patienten kein Versuch unternommen, den P-Stent zu platzieren. Folglich wurde der Patient korrekt nach Protokoll für Patienten der nS-Gruppe behandelt.

Zwei Patienten verstarben während ihres Krankenhausaufenthaltes. Es konnte keine Verbindung zwischen der Todesursache und der endoskopischen Therapie gefunden werden. Die beiden Patienten verstarben an Komplikationen ihrer Vorerkrankungen, die keinen direkten Bezug zur ERCP oder zur PEPSI-Studie aufwiesen.

Es wurden zunächst die Baseline Charakteristika der Studienpopulation betrachtet (Tabelle 3). Das mediane Alter der Studienpatienten betrug 57,0 Jahre (IQR: 47,0-65,5), die Körpergröße 169cm (IQR: 163-178) und das Körpergewicht 79,0 kg (IQR: 63,5-88,0). Männer und Frauen waren annähernd gleichmäßig verteilt (männlich: 52,6%). Der Body-Mass-Index der Studienpatienten lag mit einem Median von 25,9 (IQR: 21,9-29,1) an der Grenze zwischen Normalgewicht und Präadipositas.

Tabelle 3: Baseline Charakteristika der Studienpopulation (n=57).

| Baseline Charakteristika | |
|---|------------------|
| Alter in Jahren, Median (IQR) | 57,0 (47,0-65,5) |
| Geschlecht, männlich, Anzahl (%) | 30 (52,6) |
| Körpergröße in cm, Median (IQR) | 169 (163-178) |
| Körpergewicht in kg, Median (IQR) | 79,0 (63,5-88,0) |
| BMI in kg/m ² , Median (IQR) | 25,9 (21,9-29,1) |

IQR (25% - 75% Perzentile)

Tabelle 4: Prävalenz von Vorerkrankungen in der Studienpopulation (SP) (n=57).

| Vorerkrankungen | SP (n=57) |
|-------------------------------------|------------------|
| Choledocholithiasis, n (%) | 24 (42,1) |
| Status post Cholezystektomie, n (%) | 13 (22,8) |
| Juxtapapilläres Divertikel, n (%) | 8 (14,0) |
| Pankreatitis in der Anamnese, n (%) | 5 (8,8) |
| Chronische Pankreatitis, n (%) | 1 (1,8) |

Tabelle 4 zeigt die Prävalenz von relevanten Vorerkrankungen in der Studienpopulation, die in der Literatur als Risikofaktoren für eine PEP diskutiert werden. Von 57 Studienpatienten wurden 24/57 Patienten (42,1%) wegen einem Gallensteinleiden einer therapeutischen ERCP unterzogen. Bei 13/57 Patienten (22,8%) wurde in der Vorgeschichte die Gallenblase operativ entfernt. Ein juxtapapilläres Divertikel fand sich bei 8/57 Patienten (14,0%). Die Anamnese auf eine stattgehabte AP war bei 5/57 Patienten (8,8%) positiv, eine chronische Pankreatitis im schubfreien Intervall war bei 1/57 Patienten (1,8%) bekannt.

4.1.2 Untersuchungseigenschaften

Bei der Auswertung der Studienpopulation fiel auf, dass am Anfang der ERCP-Untersuchung vergleichsweise viele Sondierungsversuche unternommen werden mussten, bis der Untersucher erfolgreich mit dem Führungsdraht über die Papilla duodeni major in die Gallenwege gelangen konnte (Tabelle 5).

Tabelle 5: Interventionsmerkmale in der Studienpopulation (SP) (n=57).

| Interventionsmerkmale | SP (n=57) |
|--|------------------|
| Einfache Sondierung (1-5 Versuche), n (%) | 21 (36,8) |
| Moderate Sondierung (6-15 Versuche), n (%) | 12 (21,1) |
| Schwierige Sondierung (> 15 Versuche), n (%) | 24 (42,1) |
| Transpankreatische Papillotomie, n (%) | 27 (47,4) |
| Precut mit Elektrokauter-Nadelmesser, n (%) | 2 (3,5) |

Die Anzahl der erforderlichen Sondierungsversuche wurde in drei Gruppen unterteilt. Eine einfache Sondierung mit weniger als 6 Sondierungsversuchen gelang den Untersuchern bei 21/57 Patienten (36,8%). Bei 12/57 Patienten (21,1%) war eine moderate Sondierung nach 6 bis 15 Versuchen erfolgreich. In 24/57 Fällen (42,1%) war jedoch eine Sondierung nur unter schwierigen Bedingungen mit mehr als 15 Sondierungsversuchen erfolgreich.

Eine transpankreatische Papillotomie mit dem Papillotom wurde bei 27/57 Patienten (47,4%) durchgeführt. Hierzu wurde der Sondierungsdraht (Terumodraht) durch einen nicht leitfähigen Teflondraht ersetzt, um beim elektrischen Aufschneiden der Papilla duodeni major nicht ungewollte Stromschäden über den im Pankreasgang einliegenden Sondierungsdraht zu verursachen.

Ein Precut (Vorschnitt) mit dem Elektrokauter-Nadelmesser erfolgte bei 2/57 Patienten (3,5%). In beiden Fällen war es primär auch nach multiplen Sondierungsversuchen nicht gelungen, den Gallen- oder Pankreasgang zu sondieren.

Tabelle 6 zeigt den Vergleich der Interventionsmerkmale zwischen nS-Gruppe und S-Gruppe. Hierbei war eine Tendenz erkennbar, dass die Sondierung der Gallenwege nach Randomisierung für die S-Gruppe erschwert wurde. In der nS-Gruppe gelang es bei 15/31 Patienten (48,4%) die Gallenwege nach 1-5 Versuchen zu sondieren, in der S-Gruppe erfolgte hingegen eine einfache Sondierung bei 6/26 Patienten (23,1%) ($p=0,048$). Eine transpankreatische Papillotomie wurde in der nS-Gruppe bei 9/31 Patienten (29,0%) und in der S-Gruppe bei 18/26 Patienten (69,2%) durchgeführt ($p=0,002$). Die Untersucher entschieden sich somit nach Randomisierung für einen P-Stent signifikant häufiger für eine transpankreatische Papillotomie.

Tabelle 6: Vergleich der Interventionsmerkmale: nS-Gruppe (n=31) vs. S-Gruppe (n=26).

| Interventionsmerkmale | nS (n=31) | S (n=26) | p-Wert |
|--|-----------|-----------|--------|
| Einfache Sondierung (1-5 Versuche), n (%) | 15 (48,4) | 6 (23,1) | 0,048* |
| Moderate Sondierung (6-15 Versuche), n (%) | 5 (16,1) | 7 (26,9) | 0,319 |
| Schwierige Sondierung (> 15 Versuche), n (%) | 11 (35,5) | 13 (50,0) | 0,269 |
| Transpankreatische Papillotomie, n (%) | 9 (29,0) | 18 (69,2) | 0,002* |
| Precut mit Elektrokauter-Nadelmesser, n (%) | 1 (3,2) | 1 (3,8) | 0,921 |

* signifikant ($p < 0,05$)

4.1.3 PEP in der Studienpopulation

Der primäre Endpunkt der PEPSI Studie war die Inzidenz der PEP innerhalb eines Zeitraums von 5 Tagen nach einer stattgehabten ERCP-Untersuchung. Es galt herauszufinden, ob ein temporärer P-Stent nach akzidenteller Sondierung des Pankreasgangs das Auftreten einer PEP signifikant vermindern kann. Sekundärer Endpunkt war der Schweregrad der PEP.

4.1.3.1 Inzidenz der PEP

Von 57 Studienpatienten entwickelten 17/57 Patienten (29,8%) eine PEP innerhalb von 24 Stunden nach der ERCP Untersuchung. Dabei zeigte sich bei 16/57 Patienten (28,1%) ein milder Verlauf der AP mit einer durchschnittlichen Hospitalisierung von 6 bis 7 Tagen. Bei 1/57 Patienten (1,8%) entwickelte sich im Verlauf eine moderat schwere Pankreatitis, die mit Organfunktionsstörungen, entzündlichen Nekrosen und einer deutlich verlängerten Hospitalisierung von 52 Tagen einherging. Die Einstufung des Schweregrades der AP erfolgte nach den neuen Atlanta-Kriterien.

Abb. 6 veranschaulicht in Form eines Tortendiagramms die prozentuale Verteilung der PEP-Inzidenz in der nS-Gruppe. Es entwickelten 13/31 Patienten (41,9%) eine PEP, davon 12/31 Patienten (38,7%) mit einem milden Verlauf und 1/31 Patienten (3,2%) mit einem moderat schweren Verlauf.

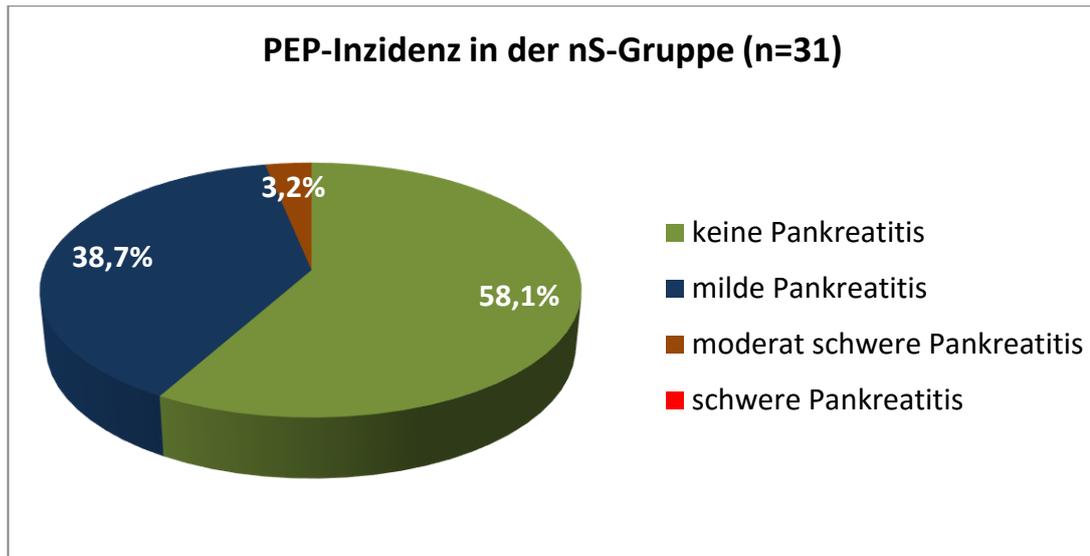


Abb. 6: PEP Inzidenz in der nS-Gruppe (n=31).

Abb. 7 veranschaulicht die PEP-Inzidenz in der S-Gruppe. Es entwickelten 4/26 Patienten (15,4%) eine PEP. Kein Patient der S-Gruppe zeigte im Verlauf eine moderat schwere Pankreatitis. Das Auftreten einer schweren Pankreatitis wurde in keiner der beiden Studiengruppen beobachtet. Nach endoskopischer Entfernung des P-Stents wurde bei keinem Patienten das Auftreten einer AP beobachtet.

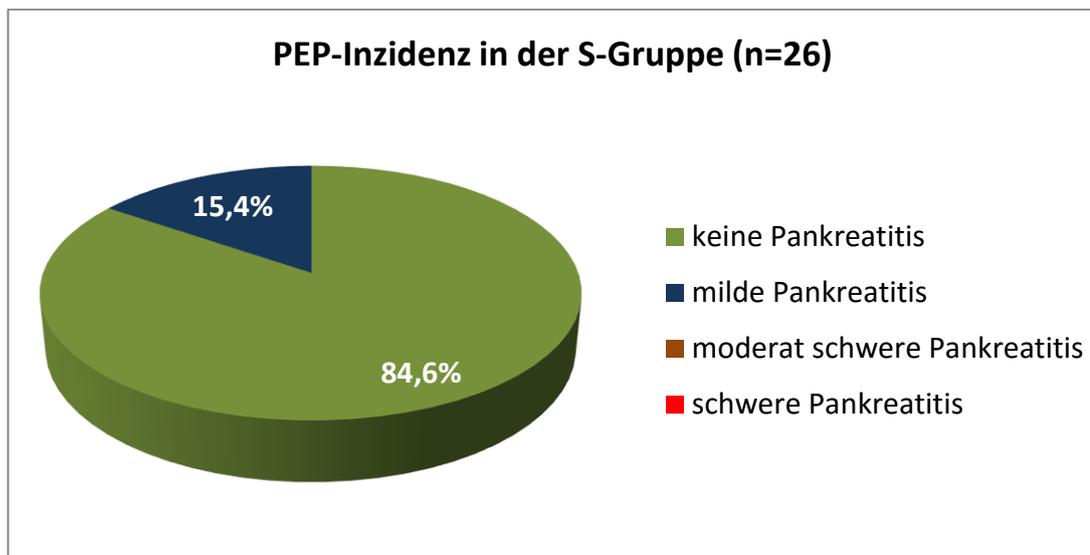


Abb. 7: PEP Inzidenz in der S-Gruppe (n=26).

4.1.3.2 Risikofaktoren der PEP

Zur Identifikation von Risikofaktoren der PEP wurden aus den relevanten Patienten- bzw. Untersuchungsdaten Korrelations- und Regressionsanalysen durchgeführt.

Univariate Analyse von Risikofaktoren der PEP

In der univariaten Analyse (Tabelle 7) war ein nicht gelegter P-Stents mit dem Auftreten einer PEP statistisch signifikant assoziiert ($p=0,029$).

Die anderen in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren, wie juxtapapilläres Divertikel, BMI, Pankreatitis in der Anamnese, Alter und weibliches Geschlecht zeigten in der univariaten Analyse keinen signifikanten Zusammenhang mit der Auftretenswahrscheinlichkeit einer PEP.

Tabelle 7: Risikofaktoren der PEP (Univariate Analyse).

| Risikofaktoren | p-Wert |
|---------------------------------------|--------|
| Nicht eingesetzter P-Stent | 0,029* |
| BMI | 0,358 |
| Schwierige Sondierung (> 15 Versuche) | 0,506 |
| Weibliches Geschlecht | 0,591 |
| Pankreatitis in der Anamnese | 0,610 |
| Juxtapapilläres Divertikel | 0,735 |

* signifikant ($p < 0,05$)

Multivariate Analyse von Risikofaktoren der PEP

In der multivariaten Analyse (Tabelle 8) wurden Parameter untersucht, die entweder in der univariaten Analyse eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$) zeigten oder denen eine hohe klinische Relevanz als Risikofaktoren der PEP zugesprochen wurde. Die multivariate Regressionsanalyse bestätigte, dass ein nicht eingelegter P-Stent nach Pankreasgangsondierung einen unabhängigen Prädiktor für das Auftreten einer PEP darstellte ($p=0,012$). Die restlichen Risikofaktoren ergaben auch in der multivariaten Regressionsanalyse keine signifikanten p-Werte.

Tabelle 8: Risikofaktoren der PEP (Multivariate Analyse).

| Risikofaktoren | p-Wert |
|------------------------------|--------|
| Nicht eingesetzter P-Stent | 0,012* |
| Serum-Bilirubin-Wert | 0,152 |
| Juxtapapilläres Divertikel | 0,278 |
| BMI | 0,312 |
| Pankreatitis in der Anamnese | 0,682 |
| Alter | 0,726 |
| Weibliches Geschlecht | 0,831 |

* signifikant ($p < 0,05$)

4.1.3.3 Reduktion der PEP-Rate durch passageren P-Stent

Abb. 8 veranschaulicht zusammenfassend das Ergebnis der Auswertung der ersten 57 Patienten aus der PEPSI-Studie. Einer PEP-Inzidenz von 41,9% in der nS-Gruppe steht eine PEP-Inzidenz von 15,4% in der S-Gruppe gegenüber. Dieser Unterschied war sowohl in der univariaten ($p=0,029$) als auch in der multivariaten Regressionsanalyse ($p=0,012$) signifikant.

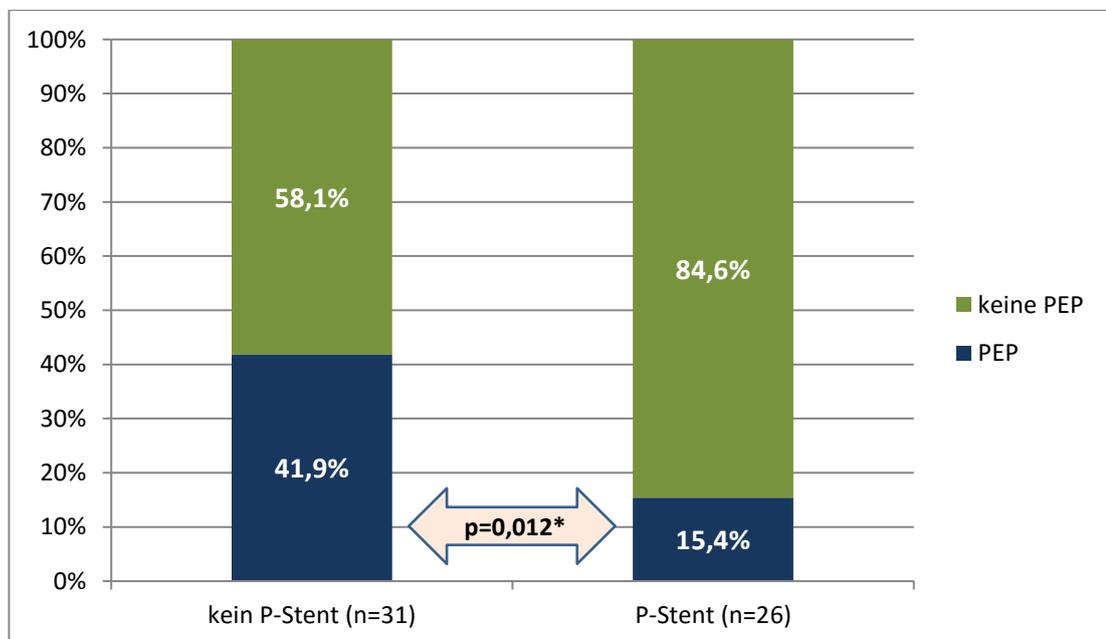


Abb. 8: Vergleich der PEP-Inzidenzen: nS-Gruppe vs. S-Gruppe (n=57).

* signifikant ($p < 0,05$).

Es konnte gezeigt werden, dass nach akzidenteller Sondierung des Pankreasgangs während einer Erst-ERCP das Risiko einer PEP durch die passagere Einlage eines P-Stents um das 4-fache reduziert werden konnte (OR 3,97; 95% KI 1,1-14,3). Die absolute Risikoreduktion (ARR) lag bei 26,6%, die relative Risikoreduktion (RRR) bei 63,3%.

Die NNT betrug 4 (3,8; 95% KI 2,1-23,1). Somit mussten 4 Erst-ERCP Patienten nach versehentlicher Sondierung des Pankreasgangs mit einem P-Stent behandelt werden, um 1 sondierungsbedingte PEP zu verhindern.

4.2 Vergleichspopulation

4.2.1 Patienteneigenschaften

Von insgesamt 478 registrierten Erst-ERCP Patienten wurden 421 Patienten retrospektiv ausgewertet und in die Datenbank eingepflegt. Sie dienten als Vergleichspopulation. Es wurden zunächst die Baseline Charakteristika der Vergleichspopulation betrachtet (Tabelle 9). Im Median betrug das Alter der Vergleichspopulation 52,0 Jahre (IQR: 47,0-66,0), die Körpergröße 170cm (IQR: 164-178) und das Körpergewicht 73,0 kg (IQR: 61,0-82,0). Männer und Frauen waren annähernd gleichmäßig verteilt (männlich: 52,0%). Der Body-Mass-Index der Patienten lag im Durchschnitt an der Grenze zwischen Normalgewicht und Präadipositas [Median: 24,6 (IQR: 21,8-27,5)].

Tabelle 9: Baseline Charakteristika in der Vergleichspopulation (VP) (n=421).

| Baseline Charakteristika | |
|---|------------------|
| Alter in Jahren, Median (IQR) | 52,0 (47,0-66,0) |
| Geschlecht, männlich, n (%) | 219 (52,0) |
| Körpergröße in cm, Median (IQR) | 170 (164-178) |
| Körpergewicht in kg, Median (IQR) | 73,0 (61,0-82,0) |
| BMI in kg/m ² , Median (IQR) | 24,6 (21,8-27,5) |

IQR (25% - 75% Perzentile)

Tabelle 10 zeigt die Prävalenz von relevanten Vorerkrankungen in der Vergleichspopulation, die in der Literatur als Risikofaktoren für eine PEP diskutiert werden.

Tabelle 10: Prävalenz von Vorerkrankungen in der Vergleichspopulation (VP) (n=421).

| Vorerkrankungen | VP (n=421) |
|-------------------------------------|------------|
| Choledocholithiasis, n (%) | 170 (40,4) |
| Status post Cholezystektomie, n (%) | 77 (18,3) |
| Juxtapapilläres Divertikel, n (%) | 48 (11,4) |
| Pankreatitis in der Anamnese, n (%) | 38 (9,0) |
| Chronische Pankreatitis, n (%) | 29 (6,9) |

Von 421 Patienten wurden 170/421 Patienten (40,4%) wegen einem Gallensteinleiden einer therapeutischen ERCP unterzogen. Bei 77/421 Patienten (18,3%) wurde in der Vorgeschichte die Gallenblase operativ entfernt. Ein juxtapapilläres Divertikel wurde bei 48/421 Patienten (11,4%) registriert. Die Anamnese auf eine stattgehabte AP war bei 38/421 Patienten (9,0%) positiv, eine chronische Pankreatitis war bei 29/421 Patienten (6,9%) bekannt.

4.2.2 PEP in der Vergleichspopulation

Von 421 Patienten aus der Vergleichspopulation entwickelten 27/421 Patienten (6,4%) eine PEP. Nach Unterteilung in zwei Gruppen mit Patienten, bei denen der Pankreasgang entweder sondiert oder nicht sondiert wurde, zeigte sich ein signifikanter Unterschied der beiden PEP-Raten (Abb. 9). Es wurde jedoch nicht differenziert, ob die Sondierung versehentlich oder mit einer therapeutischen Intension erfolgte. Im Unterschied zur Studienpopulation, in der eine Pankreasgangsondierung nur versehentlich geschah, wurde der Pankreasgang in der retrospektiv betrachteten Vergleichspopulation teilweise auch in therapeutischer Intension sondiert und je nach Befund mit einem P-Stent versorgt.

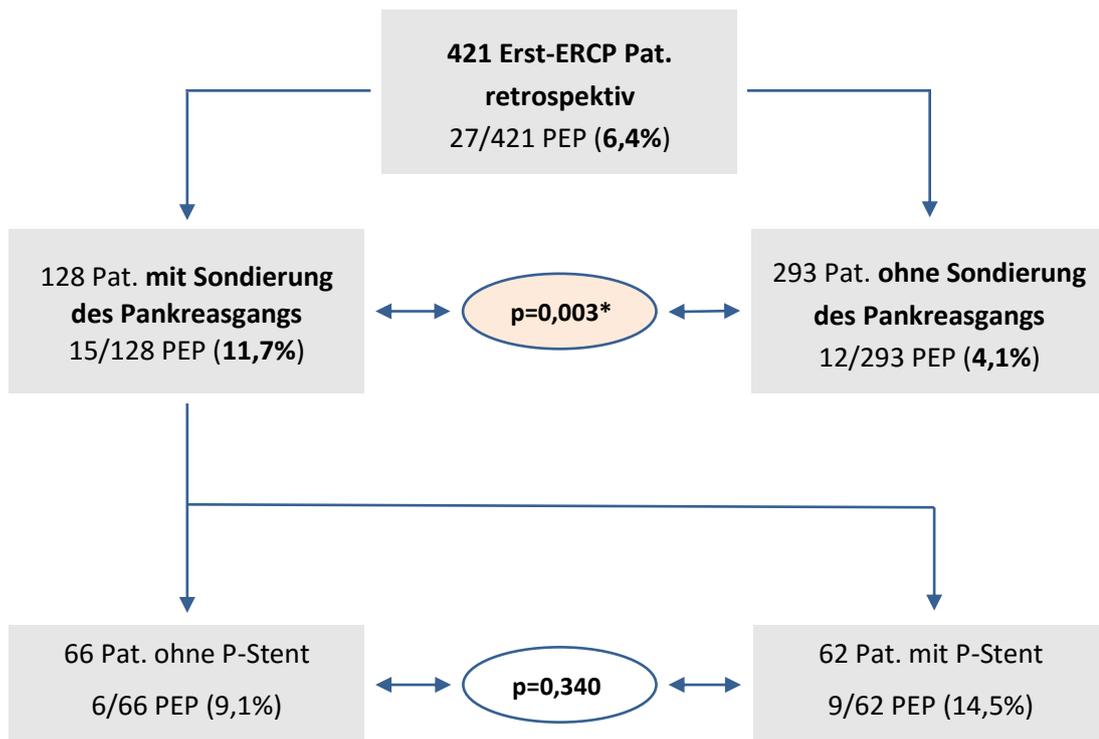


Abb. 9: PEP Inzidenzen in der Vergleichspopulation (n=421).

* signifikant ($p < 0,05$).

Der Pankreasgang wurde bei 128/421 Patienten (30,4%) sondiert. Dabei entwickelten im Verlauf 15/128 Patienten (11,7%) eine PEP. Die restlichen 293/421 Patienten (69,6%) ohne Pankreasgangsondierung wiesen eine PEP-Rate von 12/293 Patienten (4,1%) auf. Der Unterschied dieser beiden PEP-Inzidenzen (11,7% vs. 4,1%) war in der univariaten Analyse statistisch signifikant ($p=0,003$).

Die NNT betrug 14 (13,1; 95% KI 7,3-62,2). Somit hätten bei 14 Erst-ERCP Patienten die Sondierung des Pankreasgangs vermieden werden müssen, um 1 PEP zu verhindern. Nach Aufteilung der Patienten mit Pankreasgangsondierung, in eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne P-Stent, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der PEP-Inzidenzen festgestellt werden ($p=0,340$). Dabei wurden die 62 Patienten mit P-Stent und einer PEP-Rate von 9/62 (14,5%) mit den 66 Patienten ohne P-Stent und einer PEP-Rate von 6/66 (9,1%) verglichen. Die univariate Analyse dieser beiden PEP-Inzidenzen (14,5% vs. 9,1%) ergab einen statistisch nicht signifikanten p-Wert von 0,340. Als Fazit bleibt festzuhalten, dass die Sondierung des Pankreasgangs ein Risikofaktor der PEP darstellte.

4.3 Vergleich der Studienpopulation mit der Vergleichspopulation

In Tabelle 11 und Tabelle 12 wurden die Baseline Charakteristika und die Prävalenzen von Vorerkrankungen zwischen Studienpopulation und Vergleichspopulation miteinander verglichen. Beide Populationen erzielten in den jeweiligen Kategorien vergleichbare Werte. Es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 11: Vergleich der Baseline Charakteristika: Studienpopulation (n=57) vs. Vergleichspopulation (n=421).

| Baseline Charakteristika | SP (n=57) | VP (n=421) |
|---|------------------|------------------|
| Alter in Jahren, Median (IQR) | 57,0 (47,0-65,5) | 52,0 (47,0-66,0) |
| Geschlecht (männlich), n (%) | 30 (52,6) | 219 (52,0) |
| Körpergröße in cm, Median (IQR) | 169 (163-178) | 170 (164-178) |
| Körpergewicht in kg, Median (IQR) | 79,0 (63,5-88,0) | 73,0 (61,0-82,0) |
| BMI in kg/m ² , Median (IQR) | 25,9 (21,9-29,1) | 24,6 (21,8-27,5) |

IQR (25% - 75% Perzentile)

Tabelle 12: Vergleich der Prävalenzen von Vorerkrankungen: Studienpopulation (n=57) vs. Vergleichspopulation (n=421).

| Vorerkrankungen | SP (n=57) | VP (n=421) | p-Wert |
|-------------------------------------|-----------|------------|--------|
| Choledocholithiasis, n (%) | 24 (42,1) | 170 (40,4) | 0,803 |
| Status post CHE, n (%) | 13 (22,8) | 77 (18,3) | 0,413 |
| Juxtapapilläres Divertikel, n (%) | 8 (14,0) | 48 (11,4) | 0,562 |
| Pankreatitis in der Anamnese, n (%) | 5 (8,8) | 38 (9,0) | 0,950 |
| Chronische Pankreatitis, n (%) | 1 (1,8) | 29 (6,9) | 0,134 |

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Abb. 10 veranschaulicht zusammenfassend die Inzidenzen der PEP in den einzelnen Patientengruppen aller registrierter Erst-ERCP Patienten (n=478).

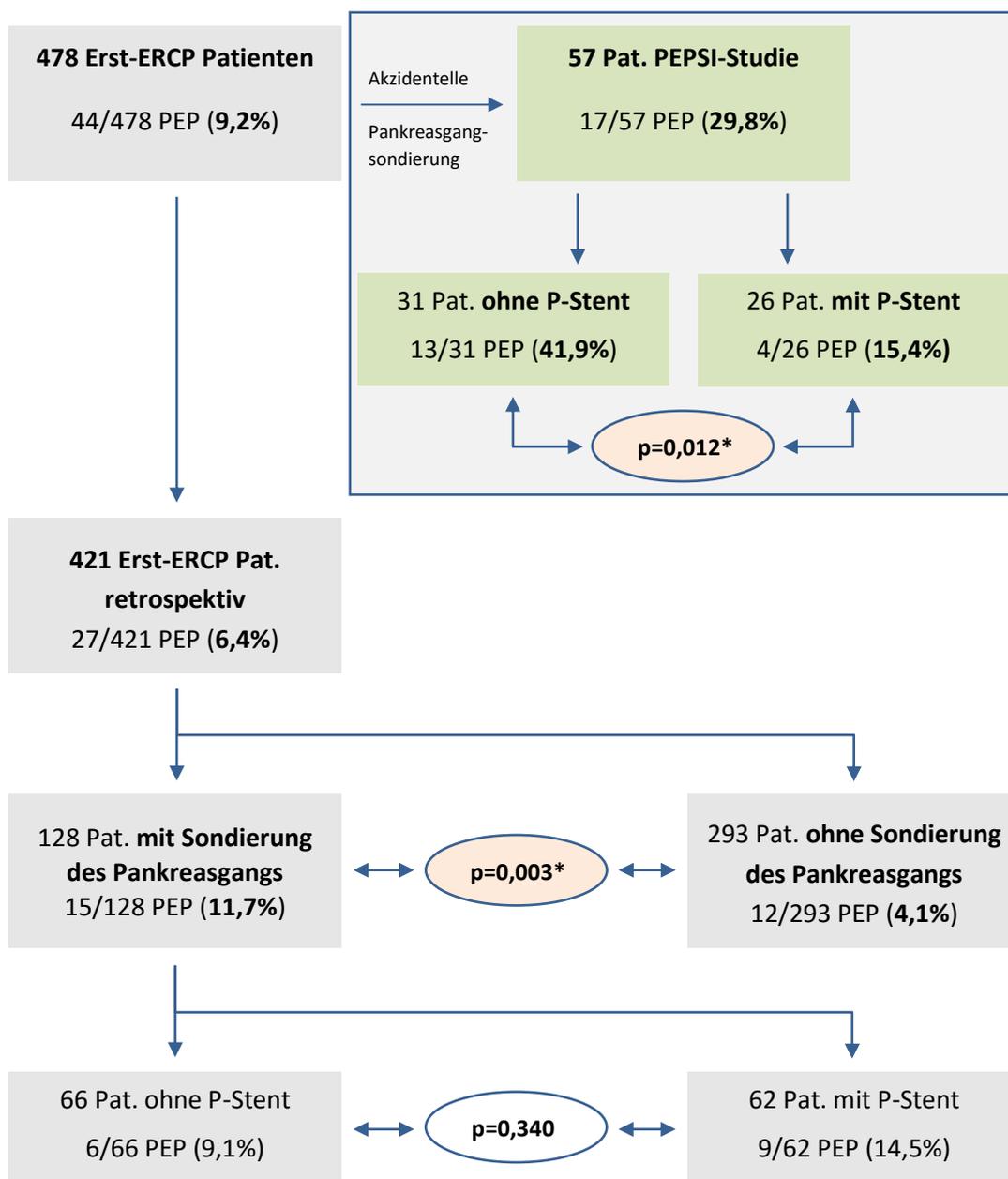


Abb. 10: Erst-ERCP-Patienten (n=478): PEP-Inzidenzen in den einzelnen Patientengruppen.
* signifikant ($p < 0,05$).

Die PEP-Inzidenz aller registrierten Erst-ERCP Patienten (n=478) lag bei 44/478 Patienten (9,2%).

In der Studiengruppe (n=57) wurde bei 17/57 Patienten (29,8%) eine PEP festgestellt. Nach Randomisierung der Studienpatienten in zwei Gruppen zeigten sich PEP-Inzidenzen von 13/31 Patienten (41,9%) in der nS-Gruppe und 4/26 Patienten (15,4%) in der S-Gruppe. In der multivariaten Analyse war die nicht erfolgte Einlage eines P-Stents statistisch signifikant mit dem Auftreten einer PEP assoziiert ($p=0,012$). Die NNT betrug 4. Folglich mussten 4 Erst-ERCP Patienten nach versehentlicher Sondierung des Pankreasgangs mit einem P-Stent versorgt werden, um 1 sondierungsbedingte PEP zu verhindern.

Die PEP-Inzidenz der retrospektiv betrachteten Erst-ERCP Patienten (n=421) lag bei 27/421 Patienten (6,4%). Bei 128 Patienten wurde während der Untersuchung eine Sondierung des Pankreasgangs mit einem Führungsdraht oder einem Katheter registriert. In dieser Gruppe entwickelten 15/128 Patienten (11,7%) eine PEP. Es wurde nicht unterschieden, ob die Sondierung versehentlich oder mit therapeutischer Intension erfolgte. Bei den verbleibenden 293 Patienten wurde der Pankreasgang nicht sondiert. Die PEP-Inzidenz in dieser Gruppe lag bei 12/293 Patienten (4,1%). In der univariaten Analyse war die Sondierung des Pankreasgangs mit dem Auftreten einer PEP statistisch signifikant assoziiert ($p=0,003$). Nach erfolgter Pankreasgangsondierung konnte kein signifikanter Unterschied der PEP-Inzidenzen zwischen der Gruppe mit P-Stents (14,5%) und der Gruppe ohne P-Stents (9,1%) festgestellt werden ($p=0,340$).

Nach Zusammenführung der Studienpopulation (n=57) mit Patienten der Vergleichspopulation, bei denen ebenfalls der Pankreasgang sondiert oder dargestellt wurde (n=128), ergab sich eine Gruppe von 185 Patienten, deren gemeinsames Kriterium eine Sondierung oder Darstellung des Pankreasgangs war. Die PEP-Inzidenz in dieser Gruppe lag bei 32/185 Patienten (17,3%). Eine weitere Aufteilung in eine Gruppe mit P-Stents und ohne P-Stents zeigte keine signifikant unterschiedlichen PEP-Inzidenzen [13/75 (14,8%) vs. 19/97 (19,6%); $p=0,387$].

In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied der PEP-Inzidenzen zwischen den beiden Gruppen mit bzw. ohne Pankreasgangsondierung [32/185 (17,3%) vs. 12/293 (4,1%); $p<0,001$]. Die Sondierung des Pankreasgangs

während der ERCP war somit signifikant mit dem Auftreten einer PEP assoziiert (Abb. 11). Durch eine Pankreasgangsondierung stieg das PEP-Risiko um das 5-fache an (OR 4,9; 95% KI 2,5-9,8; $p < 0,001$). Die NNT betrug 8 (7,6; 95% KI 5,2-13,7). Eine Sondierung des Pankreasgangs hätte demnach bei 8 Erst-ERCP Patienten vermieden werden müssen, um 1 PEP zu verhindern.

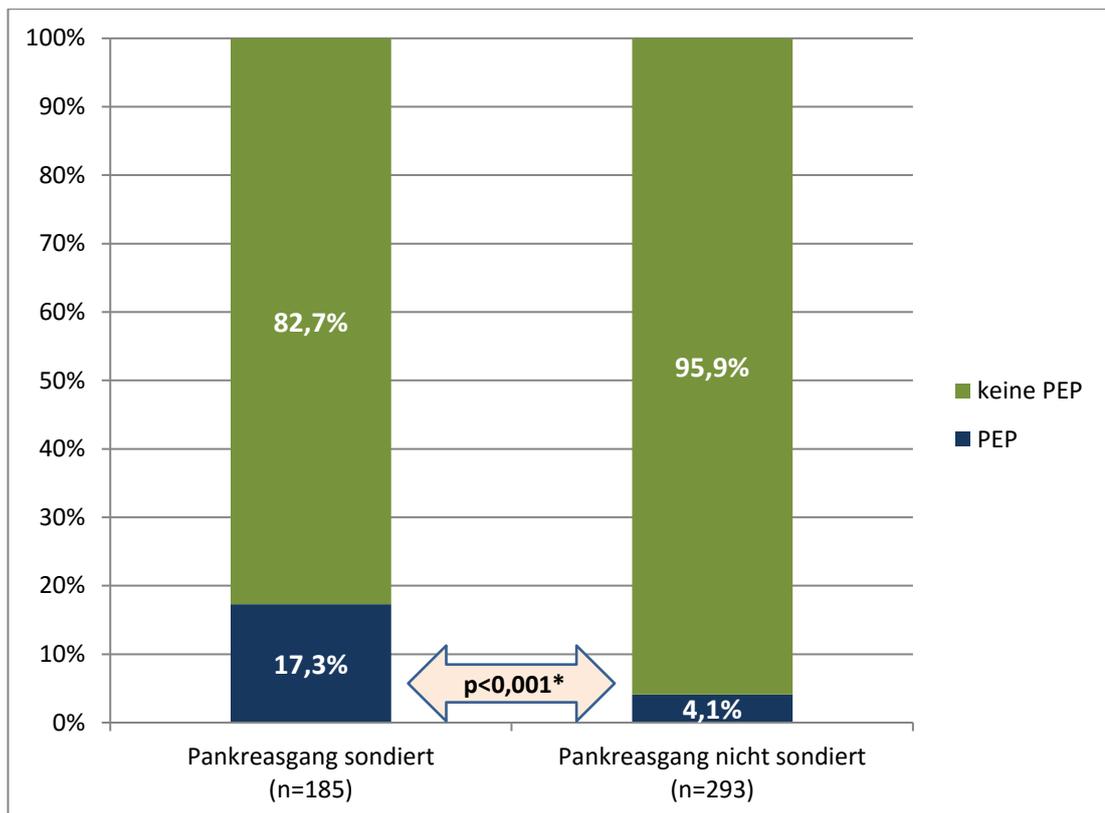


Abb. 11: Vergleich der PEP-Inzidenzen: Pankreasgang sondiert (n=185) vs. Pankreasgang nicht sondiert (n=293).

* signifikant ($p < 0,05$).

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

Die PEPSI-Studie ist eine prospektive, randomisierte, einfach-verblindete, multizentrische, kontrollierte klinische Studie und erfüllt mit ihrem Studiendesign einen hohen Qualitätsstandard. Jedoch erfolgte die Datenerhebung für diese Arbeit lediglich unizentrisch. Patienten erst nach versehentlicher Sondierung oder Kontrastmitteldarstellung des Pankreasgangs in eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne P-Stent zu randomisieren, ist bisher einmalig. In den großen Studien zur PEP-Prophylaxe erfolgte die Installation des P-Stent durch eine intendierte Pankreasgangsondierung. Aus dieser Arbeit geht jedoch hervor, dass die Sondierung oder Kontrastmitteldarstellung des Pankreasgangs einen signifikanten unabhängigen Risikofaktor der PEP darstellt. Weitere Studien bestätigen diese Ergebnisse [41,82,108,148].

Der zeitliche und personelle Aufwand, der zu betreiben war, um 1 Studienpatienten zu rekrutieren war relativ hoch. Demzufolge konnten von den knapp 500 Erst-ERCP im Untersuchungszeitraum von 3 Jahren nur ca. 200 Patienten für die Studie aufgeklärt werden. Mit einer durchschnittlichen Rate von ca. 30% kam es zur versehentlichen Sondierung des Pankreasgangs und damit zur Randomisierung des Patienten. Nach der ERCP wurde der Patient intensiv für 24 Stunden und im Follow-up bis zu einer Woche betreut. Eine höhere Rekrutierungszahl hätte daher nur mit einem zusätzlichen personellen Aufwand erzielt werden können.

Die Untersuchungs- und Patientendaten der Erst-ERCPs, die nicht für die PEPSI-Studie rekrutiert werden konnten, wurden retrospektiv erfasst und ausgewertet. Für den Vergleich mit der Studienpopulation ist zu erwähnen, dass die Qualität und Vollständigkeit der retrospektiv erhobenen Daten geringer war.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Aussagekraft der Studienpopulation

Insgesamt wurden 478 Patienten mit Erst-ERCP im Beobachtungszeitraum von drei Jahren erfasst und ausgewertet. Von ca. 200 aufgeklärten Patienten konnten 60 Patienten für die PEPSI-Studie rekrutiert und randomisiert werden. Drei Patienten wurden nachträglich ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt der PEPSI-Studie war die Inzidenz der PEP nach einer stattgehabten ERCP-Untersuchung. Es galt herauszufinden, ob ein temporärer P-Stent nach akzidenteller Sondierung des Pankreasgangs das Auftreten einer PEP signifikant vermindern kann.

Unsere Daten zeigen, dass durch die Installation eines P-Stents nach akzidenteller Pankreasgangsondierung die PEP-Inzidenz von 41,9% (13/31) auf 15,4% (4/26) gesenkt werden konnte. Das PEP-Risiko reduzierte sich dadurch um das 4-fache (OR 3,97). Ein nicht eingesetzter P-Stent war somit signifikant mit dem Auftreten einer PEP assoziiert ($p=0,012$).

Durch das Kriterium, Patienten erst nach unbeabsichtigter Sondierung des Pankreasgangs zu randomisiert, entstand eine selektionierte Studiengruppe. Die Pankreasgangsondierung stellte, wie oben schon erwähnt, einen sicheren Risikofaktor der PEP dar ($p<0,001$).

Bei knapp der Hälfte (42,1%) aller Studienpatienten wurde eine schwierige Sondierung der Gallenwege mit mehr als 15 Sondierungsversuchen angegeben. Dies könnte ein Hinweis auf schwierige anatomische und/oder pathologische papillärer bzw. juxtapapillärer Gegebenheiten sein. In der Literatur wird die schwierige Sondierung der Papille als Risikofaktor beschrieben, wodurch diese Patienten als Hochrisikopatienten betrachtet werden [55,115,125]. Die Tatsache, dass es in der nS-Gruppe verglichen mit der S-Gruppe statistisch häufiger (48,4% vs. 23,1%; $p=0,048$) möglich war, die Gallenwege einfacher und schneller mit lediglich 1-5 Sondierungsversuchen zu sondieren, könnte ein Hinweis dafür sein, dass ein frühzeitig eingelegter P-Stent die weitere Sondierung der Gallenwege erschwerte. Vermutlich wurde in einigen ERCP-Briefen die Sondierung der Papille mit der Sondierung der Gallenwege gleichgesetzt, wodurch eine unscharfe Trennung dieser beiden Untersuchungsmerkmale entstand. Somit entstand ein relativ breiter Spielraum für die

Definition einer schwierigen Sondierung. In zukünftigen Studien sollte darauf geachtet werden, diese beiden Merkmale getrennt voneinander zu erfassen. In den aktuellen ESGE-Leitlinien wird genau diese unscharfe Definition in vergangenen Studien bemängelt. Für zukünftige Studien wird folgende Definition einer schwierigen Sondierung der Gallenwege vorgeschlagen [41]:

- >5 Sondierungsversuche,
- >5 Minuten Dauer
- ≥ 2 Pankreasgangsondierungen

Nach endoskopischer Entfernung des P-Stents entwickelte kein Studienpatienten eine AP. Bislang existiert keine wegweisende Literatur, die Hinweise auf eine mögliche Induktion von AP-Fällen durch die Entfernung von P-Stents liefert.

5.2.2 Aussagekraft der Vergleichspopulation

Im Vergleich zur Studienpopulation wiesen die retrospektiv erhobenen Daten der Vergleichspopulation eine geringere Qualität und Vollständigkeit auf. Die standardisierte Diagnostik der PEP in Form einer klinischen Untersuchung und Bestimmung der Serum-Lipase sowohl vor als auch nach der ERCP-Untersuchung wurde verglichen mit der Studienpopulation weniger akribisch betrieben.

Die erhobenen Daten der Vergleichspopulation sind aber besonders im Hinblick auf das Risiko einer PEP nach Sondierung des Pankreasgangs interessant und aufschlussreich. Eine Sondierung des Pankreasgangs erfolgte bei 128/421 Patienten (30,4%). Dabei wurde retrospektiv nicht differenziert, ob die Sondierung versehentlich oder mit einer Intension erfolgte. Die Studienpopulation untersuchte hingegen klar abgegrenzt die Auswirkungen von P-Stents nach versehentlicher Pankreasgangsondierung. Die Entscheidung über die Installation eines P-Stents wurde durch Randomisierung und damit unabhängig von der subjektiven Einschätzung des Untersuchers bezüglich des therapeutischen Nutzens eines P-Stents gefällt. In der Vergleichspopulation wurden P-Stents ausschließlich mit therapeutischer Intension gesetzt. Folglich waren Ergebnisse in Zusammenhang mit der Prävention der PEP durch P-Stents weniger aussagekräftig und nur begrenzt mit den Ergebnissen der Studienpopulation vergleichbar.

5.3 Diskussion der ERCP und der PEP

5.3.1 Indikationen der ERCP

Die ERCP wird heutzutage aufgrund der relativ hohen Komplikationsrate kaum mehr zu diagnostischen, sondern ausschließlich zu therapeutischen Zwecken genutzt [163]. Eine adäquate Patientenselektion und der Einsatz von risikoarmen diagnostischen Verfahren, wie EUS und MRCP, helfen dabei, unnötige diagnostische ERCPs zu vermeiden.

Das Indikationsspektrum der ERCP ist, wie schon oben beschrieben, sehr vielfältig. Rund 2/3 der ERCP-Indikationen geht aber auf ein Gallensteinleiden zurück [55]. In dieser Arbeit lag der Anteil der Patienten mit Choledocholithiasis bei 24/57 Patienten (42,1%) in der Studienpopulation bzw. bei 170/421 Patienten (40,4%) in der Vergleichspopulation.

Bei V.a. Choledocholithiasis ist der Nutzen von bildgebender Diagnostik vor einer geplanten ERCP in Bezug auf Patientenmanagement in vielen Studien belegt worden [25,61,132,160]. Gurusamy et. al. [65] kommen in ihrem 2015 veröffentlichten „Cochrane Review“ zu dem Schluss, dass Oberbauchsonographie und Laborwerte (Bilirubin und alkalische Phosphatase im Serum) bei Patienten mit Verdacht auf Choledocholithiasis keine zuverlässige Sensitivität und eine relativ hohe falsch-positive Rate aufweisen. Somit ist die zusätzliche Durchführung einer Endosonographie und/oder MRCP zur präinterventionellen Abklärung einer Choledocholithiasis ratsam.

Dasari et al. [35] haben in ihrem 2013 veröffentlichten „Cochrane Review“ 16 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 1758 Patienten ausgewertet. Hierzu wurden die Therapieoptionen, offen-chirurgisch, laparoskopisch und endoskopisch, von Patienten mit nachgewiesener Choledocholithiasis verglichen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Mortalität und Morbidität gefunden werden. Endpunkt der Studien war die erfolgreiche und vollständige Entfernung von Gallensteinen aus den Gallenwegen. Dieses Therapieziel hat sich in mehreren Studien signifikant häufiger durch einen offen-chirurgischen Eingriff erreichen lassen. Zwischen laparoskopischer und endoskopischer Therapie ließen sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede finden. Somit lässt sich zwar eine erfolgreiche

Therapie der Choledocholithiasis häufiger durch einen offen-chirurgischen Eingriff erzielen, jedoch ist diese Therapievariante nur im Rahmen einer Operation mit Vollnarkose durchführbar und somit vergleichsweise invasiver. Insgesamt ist für jeden Patienten individuell abzuwägen, welches Verfahren zu wählen ist.

5.3.2 Definition der PEP

Die Klassifikation der PEP erfolgte in dieser Arbeit nach der o.g. klinischen Klassifikation, angelehnt an die neuen Atlanta-Kriterien für die AP.

Artifon et. al. [8] haben die beiden aktuell am häufigsten verwendeten Definitionen der PEP miteinander verglichen und dabei herausgefunden, dass die Resultate der klinischen Definition nach Banks et. al. [12] nur wenig mit denen der Konsensus-Definition nach Cotton et. al. [34] korrelieren. Die Konsensus-Definition unterschätze die PEP-Rate. Die Übernahme der klinischen Definition schaffe hingegen einheitliche Diagnosekriterien sowohl für den klinischen Gebrauch als auch für die wissenschaftliche Vergleichbarkeit. Normale oder niedrig erhöhte Serum-Amylase-Werte, die 4 Stunden nach ERCP bis zu 1,5-fach und 12 Stunden nach ERCP bis zu 2-fach erhöht waren, haben einen hohen negativ prädiktiven Wert von 94% für die Entstehung einer PEP gezeigt.

5.3.3 PEP-Inzidenzen im Vergleich

Ein Vergleich der PEP-Inzidenzen aus großen Studien ist in Tabelle 13 dargestellt:

Tabelle 13: PEP-Inzidenzen im Vergleich.

| Autor | Jahr | n (Patienten) | PEP-Inzidenz in % |
|-----------------------|-------------|----------------------|--------------------------|
| Freeman et. al. [55] | 1996 | 2347 | 5,4 |
| Andriulli et. al. [6] | 2007 | 16855 | 3,5 |
| Sutton et. al. [143] | 2011 | 886 | 4,4 |
| Kapral et.al. [78] | 2012 | 13513 | 4,2 |
| Elmunzer et. al. [45] | 2012 | 602 | 13,1 |
| Li et. al. [97] | 2014 | 1883 | 8,9 |
| Kochar et. al. [83] | 2015 | 13296 | 9,7 |

Die durchschnittliche PEP-Inzidenz aller registrierter Erst-ERCP Patienten (n=478) lag bei 44/478 Patienten (9,2%). In der Studienpopulation ergab sich eine durchschnittliche PEP-Inzidenz von 17/57 Patienten (29,8%), aufgeteilt in 4/26 Patienten (15,4%) in der S-Gruppe und 13/31 Patienten (41,9%) in der nS-Gruppe. Eine PEP aus der nS-Gruppe zeigte einen moderat schweren Verlauf, die restlichen Fälle verliefen alle milde.

In der Vergleichspopulation lag die durchschnittliche PEP-Inzidenz bei 27/421 Patienten (6,4%). Nach erfolgter Pankreasgangsondierung wurde bei 15/128 Patienten (11,7%) eine PEP festgestellt. In Zusammenschau mit den Studienpatienten ergab das eine PEP-Inzidenz von 32/185 Patienten (17,3%). Ohne Pankreasgangsondierung lag die PEP-Inzidenz bei 12/293 Patienten (4,1%). Vermutlich führte eine seltener durchgeführte zielgerichtete und standardisierte Diagnostik zu falsch niedrig PEP-Inzidenzen in der Vergleichspopulation.

Cha et. al. [24] haben in einer prospektiven randomisierten Studie an 151 ERCP Patienten gezeigt, dass ein P-Stent das PEP-Risiko bei Hochrisikopatienten von 21,3% auf 4,3% reduzieren konnte ($p=0,027$).

Murino et. al. [107] haben in ihrer 2015 veröffentlichten Studie beschrieben, dass durch P-Stents die PEP-Rate reduziert werden konnte und sich bei Auftreten einer PEP die klinischen Symptome erst später zeigten (2 Stunden vs. 5 Stunden). Zudem wurde berichtet, dass die Dauer der unkomplizierten milden PEP häufig weniger als 24 Stunden betragen habe. Somit wurde durch die Anwendung der Cotton Kriterien die wirkliche PEP-Rate vermutlich unterschätzt, da die Evaluation der PEP hierbei erst 24 Stunden nach ERCP erfolgt. Patienten der PEPSI-Studie wurden häufig früher als 24 Stunden nach ERCP auf klinische Symptome und Labormarker der PEP untersucht. Dies könnte mit dazu beitragen, die relativ hohen PEP-Raten der PEPSI-Studie zu erklären.

Das Klinikum rechts der Isar erhält als Universitätsklinikum mit großem Endoskopie-Zentrum viele Zuweisungen von komplizierten Fällen, die in kleinen Endoskopie-Abteilungen oder ambulant nicht einer ERCP unterzogen werden sollten. Daraus resultiert eine erhöhte Rate an ERCP-Patienten mit relevanten Vorerkrankungen und Risikofaktoren für eine PEP. Im Rahmen der PEPSI-Studie wurden zudem zielgerichtete und standardisierte Screening-Methoden zur Detektion einer PEP

etabliert. In Zusammenschau mit den oben aufgeführten Erklärungsansätzen sind die relativ hohen PEP-Raten in der Studienpopulation plausibel.

5.3.4 Risikofaktoren der PEP

In der Studienpopulation zeigte sich, dass nach versehentlicher Sondierung des Pankreasgangs ein nicht eingesetzter P-Stent das Risiko der PEP erhöht ($p=0,012$). In Zusammenschau mit der Vergleichspopulation konnte die Sondierung des Pankreasgangs als unabhängiger Risikofaktor der PEP festgestellt werden ($p<0,001$). Kobayashi et. al. [82] bestätigen mit ihrer 2013 veröffentlichten multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie dieses Ergebnis. Sie konnten zeigen, dass eine versehentlich Sondierung oder Kontrastmitteldarstellung des Pankreasgangs signifikant mit dem Auftreten einer PEP assoziiert waren ($p=0,001$).

Die Auswirkung der Erfahrung des Untersuchers auf die PEP-Inzidenz war Gegenstand vieler Studien. Rabenstein et. al. [126] konnten in ihrer 2002 veröffentlichten Analyse der bis dahin existenten Studien noch keinen klaren Zusammenhang zwischen der Erfahrung des Untersuchers, gemessen an der kumulativen Untersuchungsanzahl, und der Höhe der PEP-Rate nachweisen. In den darauffolgenden Jahren wurden zahlreiche Studien zur Erforschung von Risikofaktoren der PEP durchgeführt. Katsinelos et. al. [79] zeigten in ihrer 2014 veröffentlichten retrospektiven Kohortenstudie Studie an 2715 therapeutische ERCPs, dass eine hohe Erfahrungsstufe des Untersuchers die patienten- und untersuchungsbedingten Risikofaktoren für post-ERCP-Komplikationen doch reduzieren kann. In der multivariaten Analyse wurden eine AP in der Vorgeschichte, schwierige Sondierung der Papille, Nadelmesser-Papillotomie, transpankreatische Sphinkterotomie und Kontrastmitteldarstellung bis in verzweigte Pankreasgänge oder bis in das Pankreasparenchyms als unabhängige Risikofaktoren für eine PEP identifiziert. Weibliches Geschlecht, junges Alter (< 40 Jahre), juxtapapilläres Divertikel, Verdacht auf SOD, Metall-Stents, Kontrastmitteldarstellung des Pankreashauptgangs und suprapapilläre Fistelanlage waren hingegen keine unabhängigen Risikofaktoren der PEP. Daraus lässt sich schließen, dass die Menge und die Tiefe der pankreatischen Kontrastmitteleinbringung positiv mit dem Anstieg der PEP-Rate assoziiert waren. Cheon et. al. [27] bestätigten diese Schlussfolgerung

mit ihrer 2007 veröffentlichten Studie, für die 14331 ERCPs retrospektiv ausgewertet wurden. Die Tiefe der Kontrastmitteleinbringung korrelierte hierbei auch positiv mit dem Schweregrad der PEP.

Die SOD wird in den meisten Studien als signifikanter Risikofaktor der PEP angesehen. Jedoch ist der Nachweis einer SOD schwierig und bleibt in den meisten Fällen eine Verdachts- bzw. Ausschlussdiagnose. Aus den genannten Gründen wurde die SOD in der Studienpopulation der PEPSI-Studie nicht diagnostiziert und nur bei einem Patienten als Verdachtsdiagnose geäußert. Vermutlich wurde dieser in der Literatur als sicherer Risikofaktor beschriebene Aspekt zu wenig beachtet.

Freeman et. al. [54] haben in ihrer 2001 veröffentlichten Studie die Daten von 2000 prospektiven ERCPs ausgewertet. Die höchste PEP-Rate mit 42% wurde bei weiblichen Patienten mit der Risikofaktorkombination aus normalem Serum-Bilirubin, v.a. SOD und schwieriger Sondierung der Gallenwege festgestellt. Eine Kombination, die unter Berücksichtigung der nachlässig betrachteten SOD in der Studienpopulation nicht selten anzutreffen war. Allein die schwierige Sondierung war mit einer Rate von 42,1% in der Studienpopulation vertreten.

Nach den aktuellen ESGE-Leitlinien für die Prophylaxe der PEP wurden folgende als sicher geltende Risikofaktoren der PEP identifiziert (Evidenzklasse Ia) [41]:

Patientenbezogene Risikofaktoren:

- SOD
- Weibliches Geschlecht
- AP in der Vorgeschichte

Untersuchungsbezogene Risikofaktoren:

- Dauer der Sondierungsversuche >10 Minuten
- Pankreasgangsondierungen >1
- Injektion von Kontrastmittel in den Pankreasgang

5.3.5 Vergleich von P-Stents

Die Studienpatienten der PEPSI-Studie, die für einen P-Stent randomisiert wurden, erhielten meistens einen nach außen gewinkelten „flanged“ 5F P-Stent mit einer Länge

von 8cm, der entweder spontan dislozierte oder nach ca. 5 Tagen endoskopisch entfernt wurde.

Iqbal et al. [72] konnten an 179 retrospektiv ausgewerteten ERCP Patienten mit P-Stents zeigen, dass lange (> 3cm) „pigtail“ P-Stents aufgrund ihres spezifischen Designs kurzen (< 3cm) „flanged“ P-Stents hinsichtlich PEP-Rate (3.7% vs. 13.6%; $p=0.019$) und spontaner Dislokationsrate (95.4% vs. 81.8%; $p=0.007$) überlegen sind. Fujisawa et al. [60] berichteten hingegen von 240 retrospektiv ausgewerteten ERCP-Patienten mit signifikant geringerer PEP-Raten bei Patienten mit kurzen (3cm) „unflanged“ 5F P-Stents im Vergleich mit langen (5cm) „unflanged“ 5F P-Stents (2.0% vs. 8.8%; $p=0.035$). Afghani et al. [2] veröffentlichten 2014 eine Metaanalyse aus 6 randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 561 P-Stent Patienten. Sie konnten zeigen, dass P-Stents mit einem Durchmesser von 5F denen mit 3F hinsichtlich Prävention der PEP in Hochrisikopatienten deutlich überlegen sind. Hierbei war nur der größere Durchmesser entscheidend. Verschiedene Konfigurationen, wie „single-pigtail, unflanged“ und „straight, flanged“ ergaben keine signifikanten Unterschiede.

Der Nutzen von P-Stents zur PEP-Prophylaxe in Hochrisikopatienten ist mittlerweile allgemein anerkannt und Gegenstand aktueller Leitlinien. Welche Art von P-Stents verwendet werden sollen, wird noch kontrovers diskutiert. Ein Durchmesser von 5F hat sich in den bisherigen Studien als vorteilhaft erwiesen [41].

5.3.6 Besonderheiten im Umgang mit P-Stents

Bei zwei Studienpatienten war das Platzieren des P-Stents wegen anatomischen und/oder pathologischen Gegebenheiten nicht möglich. Der Umgang mit P-Stents wurde von vielen Untersuchern als anspruchsvoll beschrieben. Somit sollten Interventionen mit P-Stents durch erfahrene Untersucher an größeren Endoskopie-Zentren erfolgen. Optimaler Weise gelingt eine biliär indizierte ERCP mit wenig Sondierungsversuchen und einer primären Sondierung der Gallenwege. Bei versehentlicher Sondierung des Pankreasgangs sollte zumindest der Sondierungsdraht in diesem belassen werden. Mit einem zweiten Sondierungsdraht können dann die Gallenwege leichter sondiert werden. Yang et al. [173] haben in ihrer 2015 veröffentlichten retrospektiven Studie an 3270 ERCP-Patienten gezeigt, dass bei

schwierigen Sondierungsverhältnissen und nach versehentlicher Sondierung des Pankreasgangs, die Sondierung der Gallenwege entweder mit Hilfe eines im Pankreasgang einliegenden Sondierungsdrahtes oder P-Stents vergleichbar häufiger gelingt [70,1% (61/87) vs. 66,7% (60/90); $p=0,632$]. Jedoch lässt sich die Anzahl an erfolgreichen Sondierungen der Gallenwege ohne Hilfe des Nadelmessers erhöhen, indem zunächst der Sondierungsdraht im Pankreasgang belassen wird. Durch Schienung der anatomischen Strukturen im Bereich der Papilla duodeni major können so die Gallenwege mit einem zweiten Sondierungsdraht leichter sondiert werden. Lassen sich die Gallenwege mit dieser Methode nicht sondieren, kann nachfolgend die erneute Sondierung mit einem sekundär eingelegten P-Stent versucht werden. Verglichen mit Sondierungsversuchen bei primär einliegendem P-Stent konnten mit der o.g. Abfolge an Eskalationsstufen die Gallenwege signifikant häufiger sondiert werden [66,7% (60/90) vs. 86,2% (75/87), $p=0.003$].

Spätestens am Ende der Untersuchung sollte ein P-Stent über den einliegenden Draht platziert werden, um das PEP-Risiko zu reduzieren. Ein großer Teil der Untersucher, die für die PEPSI-Studie Untersuchungen durchgeführt haben bestätigten, dass ein im Pankreasgang einliegender Sondierungsdraht oder P-Stent durch Schienung der Papillenanatomie die Sondierung der Gallenwege erleichtern konnte. Die Erfolgsrate beim Platzieren eines P-Stents lag in der PEPSI-Studie bei 93% und wird in der Literatur vergleichbar mit 86-93% angegeben [74,75].

5.3.7 Empfehlungen für ERCP-Untersuchungen

Die Komplikationsrate der ERCP wird in der Literatur mit 3% und 11% angegeben [6,78,154,155]. Die untersuchungsbezogene Mortalität der ERCP liegt bei 1-7/1000 ERCPs (0,1-0,7%) [6,78,83,143]. Hieraus wird deutlich, dass die ERCP ein relativ riskantes Verfahren darstellt. Die Indikationsstellung sollte daher wohlüberlegt und leitlinienkonform erfolgen.

Für das Gelingen einer komplikationslosen ERCP sollte der Untersucher gut ausgebildet, routiniert und mit den Risiken der Untersuchung vertraut sein. Komplizierte Fälle und Hochrisikopatienten sollten an großen und erfahrenen endoskopischen Zentren behandelt werden [52]. Eine spekulative ERCP mit riskanten

Interventionen ist für den Patienten gesundheitlich und für den Untersucher rechtlich riskant [33].

Kobayashi et. al. [82] konnten zeigen, dass eine versehentlich Sondierung des Pankreasgangs oder eine pankreatische Kontrastmittelinjektion signifikant mit dem Auftreten einer PEP korrelieren. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigten die Rolle der Pankreasgangsondierung als unabhängigen und signifikanten Risikofaktor der PEP.

Nach den aktuellen ESGE-Leitlinien für die Prophylaxe der PEP sollte generell bei Patienten mit niedrigem PEP-Risiko eine rektale Gabe von 100mg Diclofenac oder Indometacin kurz vor oder nach der ERCP erfolgen. Zusätzlich sollte bei Hochrisikopatienten die Installation eines prophylaktischen P-Stents angestrebt werden [41]. Der Nutzen eines prophylaktischen P-Stents konnte nicht nur bei Hochrisikopatienten sondern auch in gemischten unselektierten Patientengruppen nachgewiesen werden [105]. Für den Nutzen von Proteaseinhibitoren, wie z.B. Gabexat-Mesilat, gibt es bislang keine Evidenz [7].

Die ERCP ist nach wie vor eine risikobehaftete Untersuchung, deren Indikationsstellung wohlüberlegt erfolgen sollte. Der Endoskopiker sollte zudem erfahren sein und sich an die gültigen Leitlinien halten, den Patienten umfassend über die Risiken und Komplikationen aufklären und mit ihm vor und nach der Untersuchung kommunizieren.

5.4 Limitationen

Die PEPSI-Studie benötigte laut Studienprotokoll 164 randomisierte Patienten. Die Auswertung der ersten 60 Patienten an einem Zentrum stellte somit lediglich eine unizentrische Zwischenanalyse dar. Es sollten weitere Studienpatienten eingeschlossen werden und in der Zusammenschau mit den Studienpatienten der anderen PEPSI-Zentren ausgewertet werden.

Die SOD wird in der Literatur als signifikanter Risikofaktor der PEP beschrieben. Sie wurde in dieser Studie nur einmal diagnostiziert. Aufgrund schwieriger und unklarer Diagnosekriterien wurde die SOD am Studienzentrum Klinikum rechts der Isar wenig beachtet. In Zukunft sollten standardisierte Diagnosekriterien für die SOD an den Studienzentren etabliert werden.

Die Auswertung der Vergleichspopulation mit 421 Patienten erfolgte im Gegensatz zur Studienpopulation nur retrospektiv. Zudem war es im Nachhinein wegen teilweise unvollständiger Datensätze nicht möglich, alle Patienteninformationen in die Datenbank einzupflegen. Die Diagnose einer PEP wurde in der Vergleichspopulation im Vergleich zur Studienpopulation vermutlich seltener gestellt, da Patienten im Klinikalltag häufig nicht gezielt klinisch und/oder laborchemisch auf das Vorhandensein einer PEP untersucht wurden. Zudem wurde retrospektiv nicht differenziert, ob die Pankreasgangsondierungen versehentlich oder mit einer Intension erfolgten. In der Vergleichspopulation wurden P-Stents ausschließlich mit therapeutischer Intension gesetzt. Folglich waren die Ergebnisse in Zusammenhang mit der Prävention der PEP durch P-Stents weniger aussagekräftig und nur begrenzt mit den Ergebnissen der Studienpopulation vergleichbar.

6 Zusammenfassung

Die Post-ERCP Pankreatitis (PEP) ist mit einer Inzidenz von 4% bis 13% die häufigste Komplikation der ERCP. Maßnahmen zur Reduktion der PEP sind klinisch von großer Bedeutung. Der Nutzen eines Pankreasgang-Stents (P-Stent) nach akzidenteller Sondierung des Pankreasgangs wurde in dieser Arbeit im Rahmen der PEPSI-Studie (Post-ERCP Pancreatitis Prevention by Stent Insertion) untersucht.

Methode

Es wurden 60 Erst-ERCP Patienten nach akzidenteller Pankreasgangsondierung in zwei Gruppen prospektiv randomisiert. Patienten der Stent-Gruppe (n=26) erhielten während der ERCP einen passageren P-Stent, Patienten der nicht-Stent-Gruppe (n=31) dienten als Kontrollgruppe. Zusätzlich wurden retrospektiv die Daten von 421 Erst-ERCPs ausgewertet und mit den Daten der Studienpopulation verglichen.

Ergebnis

Anhand der Studienpopulation (n=57) konnte gezeigt werden, dass nach akzidenteller Sondierung des Pankreasgangs ein nicht eingelegter P-Stent signifikant mit dem Auftreten einer PEP assoziiert war ($p=0,012$). Durch die passagere Einlage eines Plastik-Stents in den Pankreasgang konnte das PEP-Risiko um das 4-fache reduziert werden (OR 3,97; 95% KI 1,1-14,3; $p=0,035$). Mit Hilfe der Vergleichspopulation (n=421) konnte für Erst-ERCP Patienten (n=478) gezeigt werden, dass die Sondierung des Pankreasgangs zu einem 5-fachen Anstieg des PEP-Risikos führte (OR 4,9; 95% KI 2,5-9,8; $p<0,001$).

Schlussfolgerung

Die Sondierung des Pankreasgangs während der ERCP ist ein signifikanter Risikofaktor der PEP. Deshalb gilt es, eine versehentliche Sondierung des Pankreasgangs zu vermeiden. Falls dies nicht gelingt, kann das PEP-Risiko durch die passagere Einlage eines P-Stents reduziert werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Adamek HE, Riemann JF: Endoscopic balloon dilatation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct calculi. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 1998; 36: 253-255
2. Afghani E, Akshintala VS, Khashab MA, Law JK, Hutfless SM, Kim KJ, Lennon AM, Kalloo AN, Singh VK: 5-Fr vs. 3-Fr pancreatic stents for the prevention of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients: a systematic review and network meta-analysis. *Endoscopy* 2014; 46: 573-580
3. Amelsberg A, Fölsch UR: [Complications in endoscopic papillotomy]. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 1997; 35: 1111-1114
4. Ammori BJ, Barclay GR, Larvin M, McMahon MJ: Hypocalcemia in patients with acute pancreatitis: a putative role for systemic endotoxin exposure. *Pancreas* 2003; 26: 213-217
5. Ammori BJ, Becker KL, Kite P, Snider RH, Nysten ES, White JC, Barclay GR, Larvin M, McMahon MJ: Calcitonin precursors: early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27: 239-243
6. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano, Spirito F, Pilotto A, Forlano R: Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *The American journal of gastroenterology* 2007; 102: 1781-1788
7. Arata S, Takada T, Hirata K, Yoshida M, Mayumi T, Hirota M, Yokoe M, Hirota M, Kiriya S, Sekimoto M, Amano H, Wada K, Kimura Y, Gabata T, Takeda K, Kataoka K, Ito T, Tanaka M: Post-ERCP pancreatitis. *Journal of hepatobiliary-pancreatic sciences* 2010; 17: 70-78
8. 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
9. Bai HX, Giefer M, Patel M, Orabi AI, Husain SZ: The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology* 2012; 46: 656-661
10. Balmadrid B, Kozarek R: Prevention and Management of Adverse Events of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2013; 23: 385-403
11. Banks PA: Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002; 56: 226-230

12. 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
13. Banks PA, Freeman ML: Practice guidelines in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology* 2006; 101: 2379-2400
14. Bassi C, Larvin M, Villatoro E: Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003: CD002941
15. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G: Opioids for acute pancreatitis pain. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; 7: CD009179
16. 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. *The British journal of surgery* 2009; 96: 267-273
17. Bhagat S, Wadhawan M, Sud R, Arora A: Hepatitis viruses causing pancreatitis and hepatitis: a case series and review of literature. *Pancreas* 2008; 36: 424-427
18. Birgisson H, Moller PH, Birgisson S, Thoroddsen A, Asgeirsson KS, Sigurjonsson SV, Magnusson J: Acute pancreatitis: a prospective study of its incidence, aetiology, severity, and mortality in Iceland. *The European journal of surgery = Acta chirurgica* 2002; 168: 278-282
19. Bone RC: Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA* 1992; 268: 3452-3455
20. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-1655
21. Bozkurt T, Butsch B, Lederer PC, Lux G: Annular pancreas--a congenital abnormality of the pancreas. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 1990; 28: 392-395
22. Bradley EL3: A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 1993; 128: 586-590
23. Cavallini G, Tittobello A, Frulloni L, Masci E, Mariana A, Di Francesco V: Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gabexate in digestive endoscopy--Italian Group. *The New England journal of medicine* 1996; 335: 919-923
24. Cha S, Leung WD, Lehman GA, Watkins JL, McHenry L, Fogel EL, Sherman S: Does leaving a main pancreatic duct stent in place reduce the incidence of precut

- biliary sphincterotomy-associated pancreatitis? A randomized, prospective study. *Gastrointestinal endoscopy* 2013; 77: 209-216
25. Chang JH, Lee IS, Lim YS, Jung SH, Paik CN, Kim HK, Kim TH, Kim CW, Han SW, Choi M, Jung I: Role of magnetic resonance cholangiopancreatography for choledocholithiasis: analysis of patients with negative MRCP. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2012; 47: 217-224
 26. Chen YK, Foliente RL, Santoro MJ, Walter MH, Collen MJ: Endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis: increased risk associated with nondilated bile ducts and sphincter of Oddi dysfunction. *The American journal of gastroenterology* 1994; 89: 327-333
 27. Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, McHenry L, Fogel EL, Sherman S, Lehman GA: Frequency and severity of post-ERCP pancreatitis correlated with extent of pancreatic ductal opacification. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; 65: 385-393
 28. Cho Y, Kim H, Jang E, Yeom J, Kim S, Yu J, Kim Y, Do K, Kim S, Chae H: 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
 29. 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
 30. Chwistek M, Roberts I, Amoateng-Adjepong Y: Gallstone pancreatitis: a community teaching hospital experience. *Journal of clinical gastroenterology* 2001; 33: 41-44
 31. Cobb JP, O'Keefe GE: Injury research in the genomic era. *Lancet (London, England)* 2004; 363: 2076-2083
 32. Cote 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. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2011; 9: 266-73; quiz e27
 33. Cotton PB: Analysis of 59 ERCP lawsuits; mainly about indications. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 63: 378-82; quiz 464
 34. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N: Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointestinal Endoscopy* 1991; 37: 383-393
 35. Dasari BVM, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, Diamond T, Taylor MA: Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; 9: CD003327

36. Deans GT, Sedman P, Martin DF, Royston CM, Leow CK, Thomas WE, Brough WA: Are complications of endoscopic sphincterotomy age related? *Gut* 1997; 41: 545-548
37. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, Modlin I: Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *International Journal of Pancreatology* 1999; 25: 195-210
38. Dervenis C, Smailis D, Hatzitheoklitos E: Bacterial translocation and its prevention in acute pancreatitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery* 2003; 10: 415-418
39. Dickinson RJ, Davies S: Post-ERCP pancreatitis and hyperamylasaemia: the role of operative and patient factors. *European journal of gastroenterology & hepatology* 1998; 10: 423-428
40. Dominguez Fernandez E, Suchan KL, Gerke B, Rossner E, Post S, Manegold BC: Results of emergency ERCP in the treatment of acute biliary pancreatitis. *Zentralblatt fur Chirurgie* 2002; 127: 786-790
41. Dumonceau J, 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
42. Dumonceau J, Riphaus A, Schreiber F, Vilmann P, Beilenhoff U, Aparicio J, Vargo J, Manolaraki M, Wientjes C, Rác 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
43. Dumonceau JM, Deviere J, Le Moine O, Delhay M, Vandermeeren A, Baize M, van Gansbeke D, Cremer M: Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results. *Gastrointestinal Endoscopy* 1996; 43: 547-555
44. 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. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2014; 12: 854-862
45. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PDR, 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. *The New England journal of medicine* 2012; 366: 1414-1422
46. Fan ST, Choi TK, Lai CS, Wong J: Influence of age on the mortality from acute pancreatitis. *The British journal of surgery* 1988; 75: 463-466
 47. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM: Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Critical care medicine* 2014; 42: 1749-1755
 48. Fisher JM, Gardner TB: The "golden hours" of management in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology* 2012; 107: 1146-1150
 49. Fogel EL, Sherman S, Devereaux BM, Lehman GA: Therapeutic biliary endoscopy. *Endoscopy* 2001; 33: 31-38
 50. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD3: Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *The American journal of gastroenterology* 1995; 90: 2134-2139
 51. Francois E, Deviere J: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 2002; 34: 882-887
 52. Freeman ML: Adverse outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Reviews in gastroenterological disorders* 2002; 2: 147-168
 53. Freeman ML: Complications of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2012; 22: 567-586
 54. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, 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. *Gastrointestinal endoscopy* 2001; 54: 425-434
 55. 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. *The New England journal of medicine* 1996; 335: 909-918
 56. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH: The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas* 2006; 33: 336-344
 57. Frossard J, Steer ML, Pastor CM: Acute pancreatitis. *The Lancet* 2008; 371: 143-152

58. 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
59. Frulloni L, Gabbrielli A, Pezzilli R, Zerbi A, Cavestro GM, Marotta F, Falconi M, Gaia E, Uomo G, Maringhini A, Mutignani M, Maisonneuve P, Di Carlo V, Cavallini G: Chronic pancreatitis: report from a multicenter Italian survey (PanCroInfAISP) on 893 patients. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2009; 41: 311-317
60. Fujisawa T, Kagawa K, Ochiai K, Hisatomi K, Kubota K, Sato H, Nakajima A, Matsushashi N: Prophylactic Efficacy of 3 or 5-cm Pancreatic Stents for Preventing Post-ERCP Pancreatitis: A Prospective, Randomized Trial. *Journal of clinical gastroenterology* 2015; 50: e30-e34
61. Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Stimac D, Davidson BR: Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015; 2: CD011549
62. Gravante G, Garcea G, Ong SL, Metcalfe MS, Berry DP, Lloyd DM, Dennison AR: Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the published evidence. *International Journal of Pancreatology* 2009; 9: 601-614
63. 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
64. 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
65. Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Stimac D, Davidson BR: Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015; 2: CD011548
66. Halonen KI, Leppaniemi AK, Puolakkainen PA, Lundin JE, Kemppainen EA, Hietaranta AJ, Haapiainen RK: Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas* 2000; 21: 266-271
67. Harris A, Chan AC, Torres-Viera C, Hammett R, Carr-Locke D: Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1999; 31: 718-724
68. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, Phillips A, Petrov MS, Windsor JA: Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Annals of surgery* 2013; 257: 182-188

69. Hoque R, Malik AF, Gorelick F, Mehal WZ: Sterile inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41: 353-357
70. Huber W, Schmid RM: Akute Pankreatitis. *Deutsches Ärzteblatt International* 2007; 104: 1832-1842
71. Huber W, Schmid RM: Diagnostik und Therapie der akuten Pankreatitis. Aktuelle Empfehlungen. *Der Internist* 2011; 52: 823-30, 832
72. Iqbal S, Shah S, Dhar V, Stavropoulos SN, Stevens PD: Is there any difference in outcomes between long pigtail and short flanged prophylactic pancreatic duct stents? *Digestive diseases and sciences* 2011; 56: 260-265
73. Isenmann R, Rau B, Beger HG: Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas* 2001; 22: 274-278
74. Ito K, Fujita N, Kanno A, Matsubayashi H, Okaniwa S, Nakahara K, Suzuki K, Enohara R: Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high risk patients who have undergone prophylactic pancreatic duct stenting: a multicenter retrospective study. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2011; 50: 2927-2932
75. Ito K, Horaguchi J, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Koshita S, Kanno Y, Ogawa T, Masu K, Hashimoto S: Clinical usefulness of double-guidewire technique for difficult biliary cannulation in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Digestive Endoscopy* 2014; 26: 442-449
76. Jiang K, Huang W, Yang X, Xia Q: Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology* 2012; 18: 279-284
77. Johnson GK, Geenen JE, Johanson JF, Sherman S, Hogan WJ, Cass O: Evaluation of post-ERCP pancreatitis: potential causes noted during controlled study of differing contrast media. *Midwest Pancreaticobiliary Study Group. Gastrointestinal Endoscopy* 1997; 46: 217-222
78. Kapral C, Mühlberger A, Wewalka F, Duller C, Knoflach P, Schreiber F: Quality assessment of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2012; 24: 1447-1454
79. Katsinelos P, Lazaraki G, Chatzimavroudis G, Gkagkalis S, Vasiliadis I, Papaenthimiou A, Terzoudis S, Pilpilidis I, Zavos C, Kountouras J: Risk factors for therapeutic ERCP-related complications: an analysis of 2,715 cases performed by a single endoscopist. *Annals of Gastroenterology* 2014; 27: 65-72
80. Keim V, Teich N, Fiedler F, Hartig W, Thiele G, Mossner J: A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. *Pancreas* 1998; 16: 45-49
81. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, Dixit VK: Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI

- Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB surgery : a world journal of hepatic, pancreatic and biliary surgery* 2013; 2013: 1-10
82. Kobayashi G, Fujita N, Imaizumi K, Irisawa A, Suzuki M, Murakami A, Oana S, Makino N, Komatsuda T, Yoneyama K: Wire-guided biliary cannulation technique does not reduce the risk of post-ERCP pancreatitis. Multicenter randomized controlled trial. *Digestive Endoscopy* 2013; 25: 295-302
 83. 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. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015; 81: 143-149.e9
 84. Kozarek RA: Therapeutic pancreatic endoscopy. *Endoscopy* 2001; 33: 39-45
 85. Kristiansen L, Gronbaek M, Becker U, Tolstrup JS: Risk of pancreatitis according to alcohol drinking habits: a population-based cohort study. *American journal of epidemiology* 2008; 168: 932-937
 86. Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Lehnick D: Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut* 1999; 44: 542-544
 87. Lankisch PG, Droge M, Gottesleben F: Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995; 37: 565-567
 88. Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P: What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas* 2002; 25: 411-412
 89. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P, Lowenfels AB: Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *The American journal of gastroenterology* 2001; 96: 2081-2085
 90. Lankisch PG, Staritz M, Freise J: Reliability of the diagnosis of chronic pancreatitis. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 1990; 28: 253-258
 91. Lankisch PG, Warnecke B, Bruns D, Werner H, Grossmann F, Struckmann K, Brinkmann G, Maisonneuve P, Lowenfels AB: The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas* 2002; 24: 217-222
 92. 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. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2009; 7: 702-5; quiz 607

93. 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
94. Lesina M, Wörmann SM, Neuhöfer P, Song L, Algül H: Interleukin-6 in inflammatory and malignant diseases of the pancreas. *Seminars in immunology* 2014; 26: 80-87
95. Levy P, Boruchowicz A, Hastier P, Pariente A, Thevenot T, Frossard JL, Buscail L, Mauvais F, Duchmann JC, Courrier A, Bulois P, Gineston JL, Barthet M, Licht H, O'Toole D, Ruszniewski P: Diagnostic criteria in predicting a biliary origin of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasound: multicentre prospective evaluation of 213 patients. *International Journal of Pancreatology* 2005; 5: 450-456
96. Li J, Yu T, Chen G, Yuan Y, Zhong W, Zhao L, Chen Q: Enteral nutrition within 48 hours of admission improves clinical outcomes of acute pancreatitis by reducing complications: a meta-analysis. *PloS one* 2013; 8: e64926
97. Li X: Effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in prevention of post-ERCP pancreatitis. A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2014; 20: 12322-12329
98. Lindberg B, Arnelo U, Bergquist A, Thorne A, Hjerpe A, Granqvist S, Hansson L, Tribukait B, Persson B, Broome U: Diagnosis of biliary strictures in conjunction with endoscopic retrograde cholangiopancreatography, with special reference to patients with primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2002; 34: 909-916
99. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, Berardinis F de, Bernardin M de, Ederle A, Fina P, Fratton A: Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointestinal Endoscopy* 1998; 48: 1-10
100. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T: The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Current gastroenterology reports* 2009; 11: 97-103
101. Makwane UK, Kumar N, Nanda R, Vij JC, Sarin SK, Anand BS: Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients with post cholecystectomy problems. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 1987; 6: 11-13
102. Markert A, Hasselblatt P: Akute Pankreatitis - Update 2014. *Falk Gastro-Kolleg, Pankreas* 2014: 1-9

103. Martinez J, Sanchez-Paya J, Palazon JM, Suazo-Barahona J, Robles-Diaz G, Perez-Mateo M: Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *International Journal of Pancreatology* 2004; 4: 42-48
104. Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA: Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy* 2003; 35: 830-834
105. Mazaki T, Masuda H, Takayama T: Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2010; 42: 842-853
106. Moores K, Gilchrist B, Carnahan R, Abrams T: A systematic review of validated methods for identifying pancreatitis using administrative data. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2012; 21 Suppl 1: 194-202
107. Murino A, Anderloni A, Hassan C, Fuccio L, Repici A: The role of salvage ERCP for the treatment of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2015; 47: 468-469
108. Nakai Y, Isayama H, Sasahira N, Kogure H, Sasaki T, Yamamoto N, Saito K, Umefune G, Akiyama D, Kawahata S, Matsukawa M, Saito T, Hamada T, Takahara N, Mizuno S, Miyabayashi K, Mohri D, Hirano K, Tada M, Koike K: Risk factors for post-ERCP pancreatitis in wire-guided cannulation for therapeutic biliary ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015; 81: 119-126
109. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP: Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet (London, England)* 1988; 2: 979-983
110. Ney MVS, Maluf-Filho F, Sakai P, Zilberstein B, Gama-Rodrigues J, Rosa H: Echo-endoscopy versus endoscopic retrograde cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis: the influence of the size of the stone and diameter of the common bile duct. *Arquivos de gastroenterologia* 2005; 42: 239-243
111. Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, Mayerle JV: Drug induced pancreatitis. *Best practice & research. Clinical gastroenterology* 2010; 24: 143-155
112. Oelckers M, Wurbs D: Use of ERCP in pancreatic diseases. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 1992; 30: 379-384
113. Oskarsson V, Mehrabi M, Orsini N, Hammarqvist F, Segersvärd R, Andrén-Sandberg A, Sadr Azodi O: Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. *International Journal of Pancreatology* 2011; 11: 464-468
114. Otsuki M, Matsuno S, Shimosegawa T, Williams JA, Go VLW: International symposium: mechanism of pancreatitis--between bedside and laboratory. *Pancreas* 2002; 24: 391-407

115. Palma GD de, Catanzano C: Use of corticosteroids in the prevention of post-ERCP pancreatitis: results of a controlled prospective study. *The American journal of gastroenterology* 1999; 94: 982-985
116. Parenti DM, Steinberg W, Kang P: Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 356-371
117. Pastor CM, Matthay MA, Frossard J: Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights. *Chest* 2003; 124: 2341-2351
118. 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. *Critical care research and practice* 2013; 2013: 1-5
119. Pezzilli R: Pharmacotherapy for acute pancreatitis. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2009; 10: 2999-3014
120. Pezzilli R, Uomo G, Gabbrielli A, Zerbi A, Frulloni L, Rai P de, Castoldi L, Cavallini G, Di Carlo V: A prospective multicentre survey on the treatment of acute pancreatitis in Italy. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2007; 39: 838-846
121. 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
122. 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
123. Phillip V, Steiner JM, Algül H: Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management. *World journal of gastrointestinal pathophysiology* 2014; 5: 158-168
124. Ponchon T, Pilleul F: Diagnostic ERCP. *Endoscopy* 2002; 34: 29-42
125. Poon RT, Yeung C, Lo CM, Yuen WK, Liu CL, Fan ST: Prophylactic effect of somatostatin on post-ERCP pancreatitis: a randomized controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999; 49: 593-598
126. Rabenstein T, Hahn EG: Post-ERCP pancreatitis: is the endoscopist's experience the major risk factor? *JOP : Journal of the pancreas* 2002; 3: 177-187
127. Rahman SH, Ammori BJ, Holmfield J, Larvin M, McMahan MJ: Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2003; 7: 26-36

128. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC: Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1974; 139: 69-81
129. Reddy N, Wilcox CM, Tamhane A, Eloubeidi MA, Varadarajulu S: Protocol-based medical management of post-ERCP pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2008; 23: 385-392
130. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA: The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2013; 38: 539-548
131. Roszler MH, Campbell WL: Post-ERCP pancreatitis: association with urographic visualization during ERCP. *Radiology* 1985; 157: 595-598
132. Sakai Y, Tsuyuguchi T, Tsuchiya S, Sugiyama H, Miyakawa K, Ebara M, Saisho H, Yokosuka O: Diagnostic value of MRCP and indications for ERCP. *Hepato-gastroenterology* 2007; 54: 2212-2215
133. Saligram S, Lo D, Saul M, Yadav D: Analyses of hospital administrative data that use diagnosis codes overestimate the cases of acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2012; 10: 805-811.e1
134. Sanchez-Lozada R, Acosta-Rosero AV, Chapa-Azuela O, Hurtado-Lopez LM: Etiology on determining the severity of acute pancreatitis. *Gaceta medica de Mexico* 2003; 139: 27-31
135. Sanchez-Lozada R, Camacho-Hernandez MI, Vega-Chavaje RG, Garza-Flores JH, Campos-Castillo C, Gutierrez-Vega R: Acute pancreatitis: five year experience at the Hospital General de Mexico. *Gaceta medica de Mexico* 2005; 141: 123-127
136. Sarr MG: Early fluid "resuscitation/therapy" in acute pancreatitis: which fluid? What rate? What parameters to gauge effectiveness? *Annals of surgery* 2013; 257: 189-190
137. Satoh K, Shimosegawa T, Masamune A, Hirota M, Kikuta K, Kihara Y, Kuriyama S, Tsuji I, Satoh A, Hamada S: Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2011; 40: 503-507
138. Sauerbruch T: Gallstones: pathogenesis and therapy. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2002; 40 Suppl 2: 27-28
139. Sharma VK, Howden CW: Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001; 22: 28-31

140. Sherman S, Lehman GA: ERCP- and Endoscopic Sphincterotomy-Induced Pancreatitis. *Pancreas* 1991; 6: 350-367
141. 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
142. Spanier BWM, 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 journal of gastroenterology* 2013; 19: 3018-3026
143. Sutton VR, Hong MK, Thomas PR: Using the 4-hour Post-ERCP amylase level to predict post-ERCP pancreatitis. *JOP : Journal of the pancreas* 2011; 12: 372-376
144. Takeyama Y: Long-term prognosis of acute pancreatitis in Japan. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2009; 7: 15-17
145. Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Miura F, Hirota M, Wada K, Mayumi T, Gomi H, Solomkin JS, Strasberg SM, Pitt HA, Belghiti J, Santibanes E de, Padbury R, Chen M, Belli G, Ker C, Hilvano SC, Fan S, Liau K: Antimicrobial therapy for acute cholangitis. Tokyo Guidelines. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery* 2007; 14: 59-67
146. Testoni PA: Why the incidence of post-ERCP pancreatitis varies considerably? Factors affecting the diagnosis and the incidence of this complication. *Jop* 2002; 3: 195-201
147. Testoni PA: Preventing post-ERCP pancreatitis: where are we. *Jop* 2003; 4: 22-32
148. 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. *The American journal of gastroenterology* 2010; 105: 1753-1761
149. Thompson DR: Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis. *The American journal of gastroenterology* 2001; 96: 1266-1272
150. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS: Current controversies in fluid resuscitation in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2012; 41: 827-834

151. Tse F, Yuan Y: Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; 5: CD009779
152. Tun-Abraham ME, Obregón-Guerrero G, Romero-Espinoza L, Valencia-Jiménez J: Pancreatitis aguda asociada con hipercalcemia. *Cirugía y cirujanos* 2015; 83: 227-231
153. van den Hazel, S J, Wolfhagen EH, van Buuren HR, van de Meeberg, P C, van Leeuwen DJ: Prospective risk assessment of endoscopic retrograde cholangiography in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dutch PSC Study Group. Endoscopy* 2000; 32: 779-782
154. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TCK, Wong RCK, Ferrari AP, Montes H, Roston AD, Slivka A, Lichtenstein DR, Ruymann FW: Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002; 56: 652-656
155. Vavrecka A, Jancula L, Novotný I, Minarik P: [Endoscopic therapy of biliary tract diseases]. *Bratislavske lekarske listy* 1994; 95: 421-424
156. Venneman NG, Buskens E, Besselink MGH, Stads S, Go, Peter M N Y H, Bosscha K, van Berge-Henegouwen GP, van Erpecum KJ: Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *The American journal of gastroenterology* 2005; 100: 2540-2550
157. Venu RP, Brown RD, Halline AG: The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute and chronic pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology* 2002; 34: 560-568
158. Villatoro E, Mulla M, Larvin M: Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010: CD002941
159. Wang D, Yu J, Fulcher AS, Turner MA: Pancreatitis in patients with pancreas divisum: imaging features at MRI and MRCP. *World journal of gastroenterology* 2013; 19: 4907-4916
160. Ward WH, Fluke LM, Hoagland BD, Zarow GJ, Held JM, Ricca RL: The Role of Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in the Diagnosis of Choledocholithiasis: Do Benefits Outweigh the Costs? *The American surgeon* 2015; 81: 720-725
161. Whitcomb DC: Acute Pancreatitis. *New England Journal of Medicine. N Engl J Med* 2006; 354: 2142-2150
162. Whitcomb DC: Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology* 2013; 144: 1292-1302

163. 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
164. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R: Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2011; 46: 261-270
165. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelinesab*1: IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *International Journal of Pancreatology* 2013; 13: e1-15
166. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, Muddana V, Singh VK, Whitcomb DC, Gooszen HG, Banks PA: Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Archives of internal medicine* 2011; 171: 669-676
167. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, Smith B, Banks PA, Conwell DL: Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2011; 9: 710-717.e1
168. 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
169. 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
170. Yadav D, Lowenfels AB: Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006; 33: 323-330
171. Yadav D, Lowenfels AB: The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-1261
172. Yadav D, Ng B, Saul M, Kennard ED: Relationship of serum pancreatic enzyme testing trends with the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas* 2011; 40: 383-389
173. Yang MJ, Hwang JC, Yoo BM, Kim JH, Ryu H, Kim SS, Kang JK, Kim MK: Wire-guided cannulation over a pancreatic stent versus double guidewire technique in patients with difficult biliary cannulation. *BMC gastroenterology* 2015; 15: 150
174. Yeung YP, Lam BYK, Yip AWC: APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT* 2006; 5: 294-299

175. Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, Zhu Y, Xia B: Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2012; 51: 523-530
176. Zhang H, Neuhöfer P, Song L, Rabe B, Lesina M, Kurkowski MU, Treiber M, Wartmann T, Regnér S, Thorlacius H, Saur D, Weirich G, Yoshimura A, Halangk W, Mizgerd JP, Schmid RM, Rose-John S, Algül H: IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *The Journal of clinical investigation* 2013; 123: 1019-1031
177. Zhou M, Chen C, Chen B, Zhang Q, Andersson R: Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: mechanisms and potential intervention. *World journal of gastroenterology* 2010; 16: 2094-2099
178. Zinsser E, Hoffmann A, Will U, Koppe P, Bosseckert H: [Success and complication rates of diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography--a prospective study]. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 1999; 37: 707-713

8 Anhang: ERCP-Protokoll

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
|--|--|--|--|--|

ERCP protocol

1. ERCP Date: ____/____/____ Time: ____ Investigator: _____
 elective urgency

2. Patient's ID: Name: _____ Date of birth: ____/____/____
Sex: male female: menopause: yes no
Ethnicity: _____

3. Patients medical history:

chronic pancreatitis Status post cholecystectomy

Related risk factors: previous pancreatitis juxtapapillary diverticulum SOD

Bile duct diameter: ____ mm Serum bilirubin: ____ mg/dl

4. Indication for ERCP: Bile duct stones jaundice of unknown origin
 Stent occlusion Stent replacement benign malignant bile duct stricture

5. Intervention

Cannulation:

Cannulation attempts of papilla: easy (1-5) moderate (6-15) difficult (>15)

bile duct: huibregtse/cannula Terumo Teflon short wire
 angled tip straight tip others: _____

pancreatic duct: huibregtse/cannula Terumo Teflon short wire
 angled tip straight tip

contrast agent: bile duct pancreatic duct none acinarization

papillotomy: previously first time none

papillotom needle knife Billroth-II knife

current: cutting blended endocut

amount of current: ____ mA

bile stone removal complete incomplete

Dormia basket diameter: ____ mm

Balloon diameter: ____ mm

Litho-crusher diameter: ____ mm

spontaneously

- biliary stent 1:** straight angulated pigtail
 wall stent length: _____ cm diameter: _____
- biliary stent 2:** straight angulated pigtail
 wall stent length: _____ cm diameter: _____
- biliary stent 3:** straight angulated pigtail
 wall stent length: _____ cm diameter: _____
- pancreatic stent:** straight angulated pigtail
 wall stent length: _____ cm diameter: _____
 non successful attempt
- naso-biliary tube:** diameter: _____ F

- 6. Diagnosis after ERCP:** Bile duct stones jaundice of unknown origin
 Stent occlusion Stent replacement benign malignant bile duct stricture

7. i.v. sedation/anesthesia/oxygen:

- Midazolam _____ mg Droperidol _____ mg
 Fentanyl _____ mg Antimotility: _____ mg
 Disoprivan _____ mg Local anesthetic: _____
 other: _____ Oxygen: _____ l/min

- 8. i.v. fluid:** crystalloid _____ ml colloid _____ ml

- 9. Complications:** hemorrhage perforation
 others: _____

- 10. Pancreatic stent removal:** spontaneously endoscopic at ____/____/____

- 11. post-ERCP pancreatitis:** none mild severe (Atlanta criteria)

- 12. Course of disease:** survived deceased
 Date of discharge/death: ____/____/____

13. Comments: _____

9 Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Roland M. Schmid für die Möglichkeit, in seiner Abteilung promovieren zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Hana Algül, der diese Arbeit mit großem Einsatz und mit vielen fachlichen Anregungen betreut hat.

Mein weiterer tiefer Dank gilt Herrn Dr. Veit Phillip, der mich mit viel Engagement und Tatkraft unterstützt hat und Herrn Dr. Ihsan Ekin Demir, der mich für die Betreuung der PEPSI-Studie rekrutiert hatte.

Besonders danke ich meiner Kommilitonin, Miriam Schwab, mit deren Hilfe und Engagement die langfristige Etablierung der PEPSI-Studie am Klinikum rechts der Isar gelingen konnte.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen beteiligten Untersuchern und den Mitarbeitern der endoskopischen Abteilung, die mit ihrer freundlichen Zusammenarbeit die PEPSI-Studie stets unterstützt haben.

Schließlich bedanke ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern und meiner Ehefrau Melanie, die mich während der gesamten Zeit liebevoll und geduldig unterstützt haben. Ihnen ist diese Dissertation gewidmet.

10 Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: David Sathya Haf

Geburtsdatum: 26. Juli 1988

Geburtsort: Oberstdorf

Ausbildung

1995-1999 Volksschule Kaufbeuren-Hirschzell

1999-2008 Jakob-Brucker-Gymnasium Kaufbeuren

2008-2010 Erster Abschnitt der ärztlichen Ausbildung an der LMU München

2010-2014 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Ausbildung an der TU München

Abschlüsse, Auszeichnungen

06/2008 Allgemeine Hochschulreife; Note 1,8

08/2010 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung; Note: gut

01/2014 Verleihung: Abraham-Vater-Preis für klinische Pankreasforschung

11/2014 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung ; Note: gut

12/2014 Erteilung der Approbation als Arzt

Beruflicher Werdegang

07/2008 Eintritt in die Bundeswehr als Soldat auf Zeit (SaZ 17)

Seit 01/2017 Dienstgrad: Oberstabsarzt

Seit 12/2014 Weiterbildungsassistent in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin am Bundeswehrkrankenhaus Hamburg