



Medizinische Universität Graz

REZIDIVIERENDE PANKREATITIS BEI SELTENER URSACHE

Ass. Dr. Lukas Gulden

ao Univ. Prof. Dr. Christoph Högenauer

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz

Unterstützt durch



Fallvignette - Erstvorstellung

- ▶ Junge Patientin (<30 Jahren) stellt sich abends in der Notaufnahme aufgrund von akut einsetzenden gürtelförmigen Oberbauchschmerzen vor
 - ▶ Status:
 - ▶ Meteoristisch imponierendes, diffus druckschmerzhaftes Abdomen ohne Abwehrspannung
 - ▶ Vorerkrankungen:
 - ▶ Anorexia nervosa
 - ▶ Keine Dauermedikation
 - ▶ Kein regelmäßiger oder übermäßiger Alkoholkonsum



Labor bei Erstvorstellung

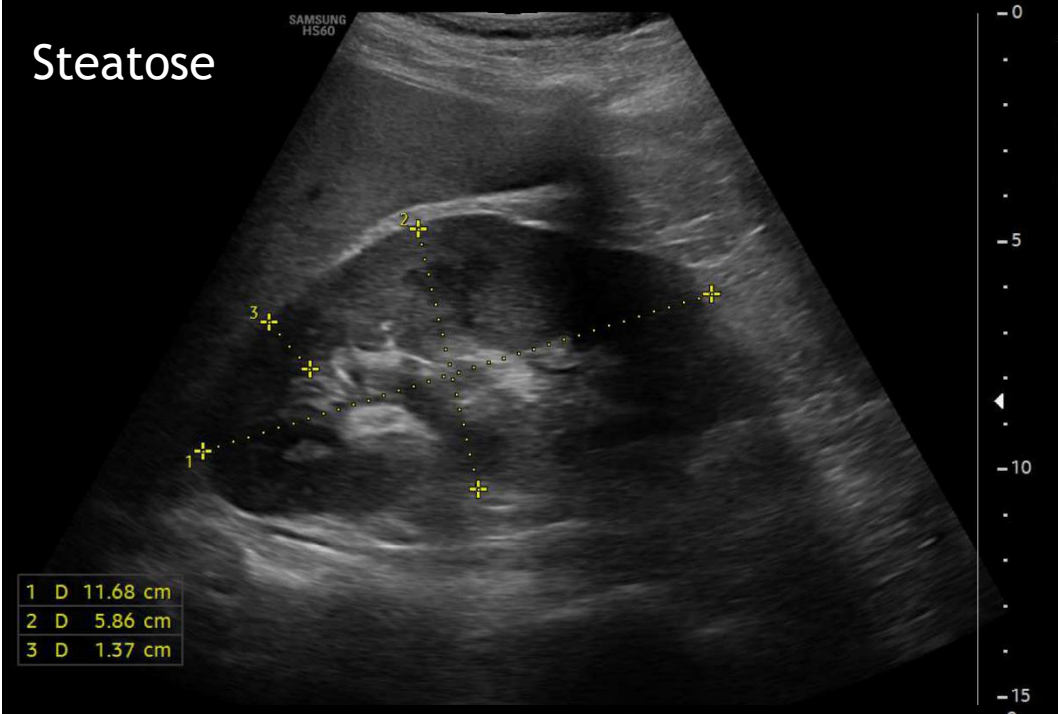
- ▶ Leukozytose 14.400 /mL
- ▶ Thrombozytose 460000 /mL
- ▶ CRP: 39,8 mg/dL
- ▶ Lipase 270 U/L
- ▶ Normwertige
Cholestaseparameter
- ▶ Triglyceride 2680 mg/dL



Sonographie

- ▶ Steatosis hepatis
- ▶ Steinfreie Gallenblase
- ▶ Freie intraabdominelle Flüssigkeit
- ▶ Ödematöses Caput pancreatis
- ▶ Hepatomegalie
- ▶ Diskrete Splenomegalie

Steatose

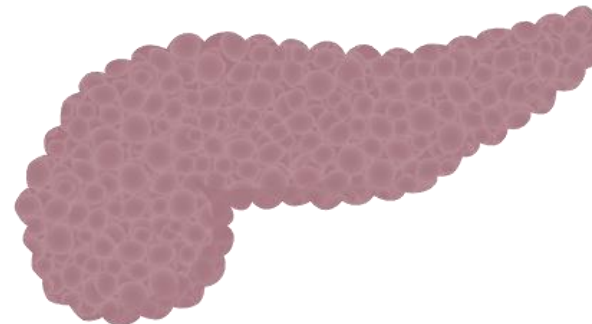


Steinfreie
Gallenblase



Verdachtsdiagnose

- ▶ Aufgrund der Befunde wurde die Diagnose einer **akuten Pankreatitis** gestellt
 - ▶ Typische Klinik
 - ▶ Lipaseerhöhung >3-fache des oberen Normlimit
- ▶ Als Ursache wurde eine **Hypertriglyceridämie** festgestellt (Triglyceride 2680 mg/dL)



Therapie und Verlauf

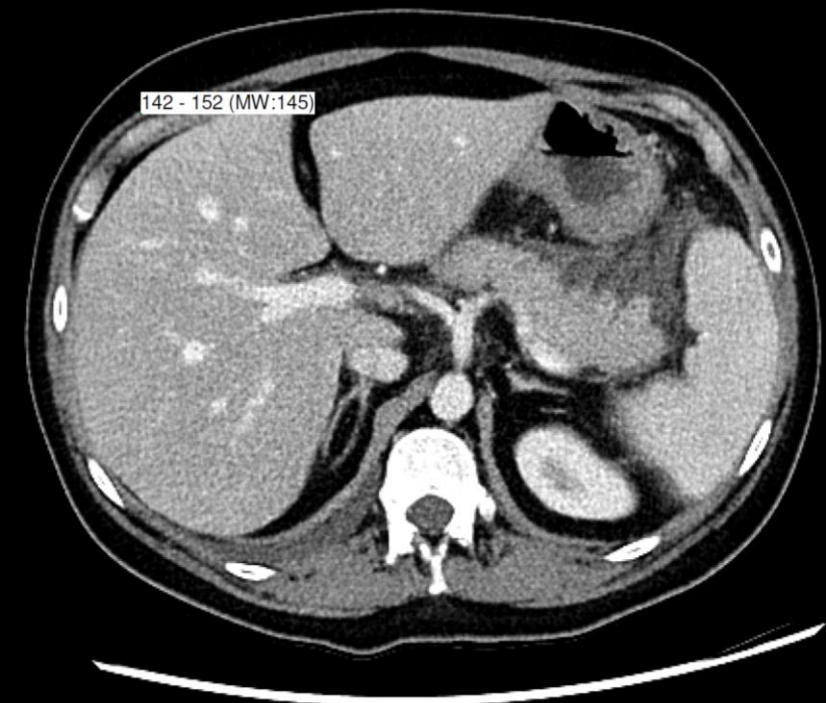
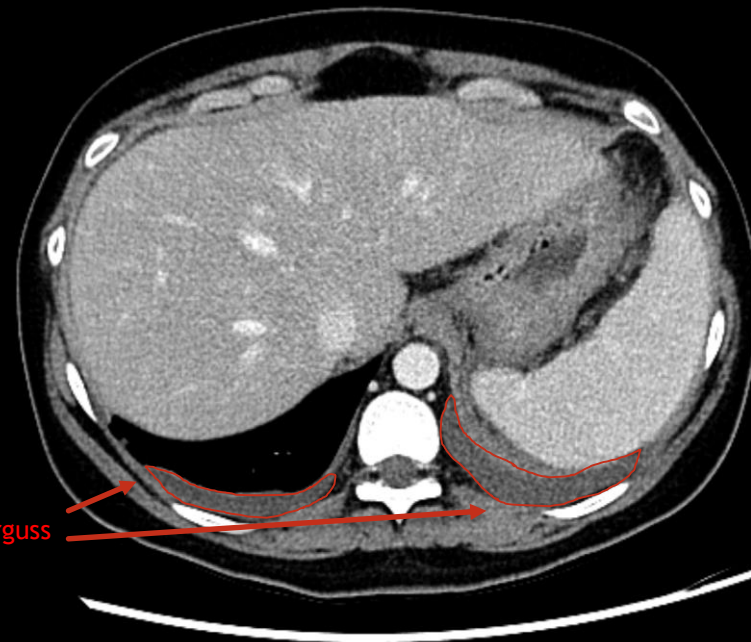
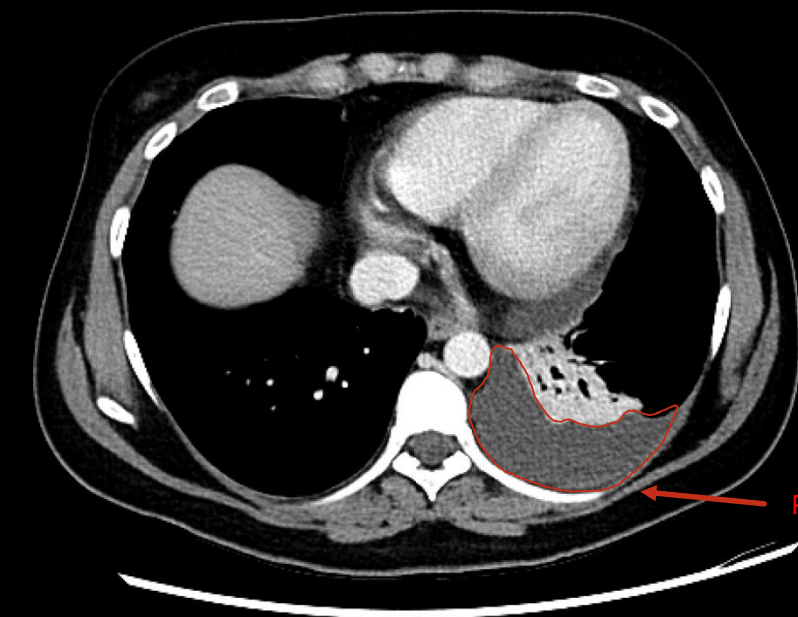
- ▶ Volumensubstitution
- ▶ Symptomatische Schmerztherapie
- ▶ Intravenöse Antibiose aufgrund massiv steigender Entzündungsparameter (CRP 456 mg/dL)
- ▶ Einleitung einer Statin- und Fibrat-Therapie zur Senkung der Triglyceride

- ▶ Bei fehlender Besserung der Schmerzsymptomatik und hohem Entzündungsparametern erfolgt nach 3 Tagen ein CT-Abdomen



CT-Abdomen

- ▶ Ödematöse Pankreatitis
- ▶ Beidseitiger Pleuraerguss (li>re)
- ▶ Geringgradig freie intraabdominelle Flüssigkeit



Pleuraerguss

Weiterer Verlauf

- ▶ Fortführung der laufenden Therapie
- ▶ Im Verlauf Besserung unter der Therapie und rückläufige Triglycerid-Werte
- ▶ Entlassung mit Fibrat- und Statintherapie und diätologischer Beratung



Weiterer Verlauf

- ▶ Wiedervorstellung mit erneuten gürtelförmigen Oberbauchschmerzen ca. 1 Jahr später
 - ▶ Vor 2 Wochen Fibrat- und Statintherapie pausiert
 - ▶ Triglyceride >4425 mg/dL
 - ▶ Lipase 980 U/L
 - ▶ **2. Episode einer akuten Pankreatitis -> rezidivierende Pankreatitis**
 - ▶ Kein Organversagen -> Milde Pankreatitis
 - ▶ Ranson-Score 0 Punkte (Schwere Pankreatitis unwahrscheinlich)
- ▶ Durchführung einer Lipidapherese zur Senkung der Triglyceride
- ▶ Wiedereinleitung der Fibrat- und Statintherapie
- ▶ Erneute diätologische Beratung



Weiterer Verlauf

- ▶ **3. und 4. Episode** in den beiden **folgenden Monaten**
 - ▶ Trotz Einnahme der Medikamente und der Diätvorgaben
 - ▶ **Kein Organversagen** -> Milde Pankreatitis
 - ▶ Ranson-Score 0 Punkte (Schwere Pankreatitis unwahrscheinlich)



Weiterer Verlauf

- ▶ Weitere Abklärung bzgl. der Hypertriglyceridämie mit rezidivierender Pankreatitis trotz medikamentöser Therapie und Einhaltung der Diät mittels einer Lipid-Ultrazentrifugation
 - ▶ Hier stellt sich der V.a. ein **familiäres Chylomikronämie Syndrom** bei deutlich erhöhten Chylomikronen und Hypertriglyceridämie
 - ▶ Eine genetische Testung wird veranlasst
 - ▶ Zudem Einleitung von **Volanesorsen** zur Therapie der Chylomikronämie
- ▶ Hierunter adäquate Reduktion der Triglyceride und keine weitere Pankreatitis-Episode
- ▶ Die Therapie mit Volanesorsen wird bei gutem Ansprechen und Daten aus der Compass¹-Studie fortgeführt



Chronologie

Erstvorstellung 02/21 mit akuter Hypertriglyceridämie-assoziiierter Pankreatitis



2. Episode 04/22
(nach pausieren der Statin- und Fibrattherapie) mit Notwendigkeit zur
Lipidapherese



3. Episode 05/22
mit erneutem Triglyceridanstieg auf >4425mg/dL trotz fortgeführter Therapie
-> erneute **Lipidapherese**



4. Episode 06/22
mit erneutem Triglyceridanstieg auf >4425mg/dL trotz fortgeführter Therapie
Weitere Abklärung der Hypertriglyceridämie, inkl. genetischer Testung bzgl.
eines familiären Chylomikronämie Syndroms



Einleitung **Volanesorsen** bei V.a. familiäres Chylomikronämie Syndroms bei
Chylomikronämie und rezidivierender Hypertriglyceridämie-assoziiierter
Pankreatitis



In den folgenden 6 Monaten **keine** erneute Pankreatitis-Episode und weiterhin
adäquate Senkung der Triglyceride

Akute Pankreatitis

▶ Definition

- ▶ Akute Entzündung des Pankreas mit 2 von 3 Kriterien:
 - ▶ Typische Beschwerden (gürtelförmige Oberbauchschmerzen)
 - ▶ Pankreaslipase >3-fachen oberen Normlimit
 - ▶ Typische Befunde in der Bildgebung

▶ Klinik

- ▶ Oberbauchschmerzen mit Ausstrahlung in die Flanken/Rücken
- ▶ Übelkeit, Erbrechen
- ▶ Meteorismus
- ▶ Aszites
- ▶ Fieber
- ▶ Pleuraergüsse
- ▶ Hypotonie
- ▶ Ikterus
- ▶ Hautzeichen (Cullen-Zeichen, Grey-Turner-Zeichen)

Ätiologie

- Gallensteine ~30-60%
- Alkoholkonsum ~30%
- **Hypertriglyceridämie**
~1,3-3,8 %
- Post-ERCP ~5-21%
- Hereditär
- Medikamente ~0,1-2 %
- Traumatisch
- Autoimmun
- Hypercalciämie
- Infektiös/Toxisch
- Vaskulär
- Anatomisch
- Idiopathisch

Mögliche Komplikationen

- ▶ Infektion von Nekrosen
- ▶ Schock
- ▶ Verbrauchskoagulopathie
- ▶ ARDS, Akutes Nierenversagen
- ▶ Arrosion von Gefäßen oder der Darmwand mit Magen-Darm-Blutungen, bzw. Ausbildung von intestinalen Fisteln
- ▶ Milzvenen- und Pfortaderthrombose
- ▶ Ausbildung von Pseudozysten



Diagnostik bei akuter Pankreatitis

- ▶ Labordiagnostik
 - ▶ Blutbild, Lipase, Cholestaseparameter (Bilirubin, GGT, AP), Elektrolyte (inkl. Calcium), LDH, Triglyceride, Albumin
- ▶ Bildgebung
 - ▶ Abdomensonographie
 - ▶ CT erst im Verlauf bei fehlender Besserung nach 3-5 Tagen
 - ▶ MRCP/EUS in ERCP-Bereitschaft bei V.a. Obstruktion des D. Choledochus oder Cholangitis
- ▶ Genetische Testung bei rezidivierender Pankreatitis (SPINK1, PRSS1, CPA1)



Schweregradeinschätzung der Pankreatitis

- ▶ Revidierte Atlanta-Klassifikation (Letalität%)
 - ▶ **Mild (0,1%)**: kein Organversagen
 - ▶ **Moderat (2,1%)**: transientes Organversagen* <48h und/oder lokale Komplikationen
 - ▶ **Schwer (52,2%)**: persistierendes Organversagen*ⁿ >48h meist mit **lokalen** oder **systemischen** Komplikationen

*Über einen Marshall-Score ≥ 2 definiert

Marshall-Score ≥ 2

Schock

- **RR < 90 mmHg (Kein Anstieg auf Volumengabe)**

Nierenversagen

- **Kreatinin $\geq 1,9$ mg/dL**

Oxygenierungsindex (Horowitz)

- **PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg**

Komplikationen

- Akute peripankreatische Flüssigkeitsformation <4 Wochen
- Pankreatische Pseudozyste >4 Wochen
- Akute Pankreasnekrose <4 Wochen
- Walled-of-necrosis (WON) >4 Wochen



Prognose-Scores

- ▶ HAPS
- ▶ APACHE II
- ▶ BISAP
- ▶ Glasgow-Score
- ▶ Ranson-Score
- ▶ Dienen zur Abschätzung des Verlaufs
 - ▶ Tägliche Erfassung des klinischen Befundes, des SIRS und des Marshall-Scores
 - ▶ Bei hohem Risiko für eine Schwere Pankreatitis Verlegung auf die ICU
- ▶ In der Leitlinie sind Ranson, BISAP und APACHE-Score im speziellen erwähnt
- ▶ Patienten mit **Ranson-Score >3, BISAP >3** bzw. einem **APACHE-Score >8** sollten wenn möglich intensivmedizinisch observiert werden

CAVE: Die Scores haben nur einen hohen negativ prädiktiven Wert - sie eignen sich v.a. um einen schweren Verlauf auszuschließen!

SIRS

- Hypo- (< 36 °C) oder Hyperthermie (> 38 °C)
- Tachykardie (> 90/min)
- Tachypnoe (> 20/min) und/oder arterieller pCO₂ <33 mmHg und/oder maschinelle Beatmung
- Leukozytose > 12 000/µl oder Leukopenie < 4000/µl und/oder Linksverschiebung > 10 % im Differentialblutbild

HAPS

- Gummibauch/Peritonitis
- Kreatinin ≥2mg/dL
- Hämatokrit ≥43% (Männer), bzw. 39,6%

0 Punkte: Milde Pankreatitis
≥1 Punkt: weitere Abklärung!

Ranson

- Leukozyten >16000
- Alter >55 Jahren
- Glukose >200mg/dL
- AST >250U/L
- LDH >350U/L

Nach 48h:

- Hämatokrit-Abfall >10%
- Harnstoffanstieg >10mg/dL
- Calcium <2mmol/L
- PaO₂ <60mmHg
- Base-Excess >4mg/dL
- Volumenbedarf >6L in 48h

0-2 Punkte: Mortalität 1%
3-4 Punkte: Mortalität 15%
5-6 Punkte: Mortalität 40%
>7 Punkte: Mortalität 100%

BISAP

- Harnstoff >54mg/dL
- Desorientiertheit, Lethargie, Vigilanzminderung
- ≥2 SIRS-Kriterien
- Alter >60 Jahren
- Pleuraerguss

0-1 Punkte: Mortalität <1%
2 Punkte: Mortalität ca. 2%
3-4 Punkte: Mortalität 5-20%
5 Punkte: Mortalität >20%

Glasgow-Imrie

Nach 48h

- Leukozyten >15000
- Alter >55 Jahren
- Glukose >180mg/dL
- Harnstoff > 95,87mg/dL
- Calcium <2mmol/L
- LDH >600U/L
- Albumin <3,2g/dL
- PaO₂ <59,3mmHg

0-2 Punkte: geringes Risiko für schwere Pankreatitis
≥3 Punkten: Hohes Risiko für schwere Pankreatitis

Therapie der akuten Pankreatitis

- ▶ **Volumentherapie**
 - ▶ Initial 200-250ml/h (4-6L in 24h)* mit Ringer-Lactat**
 - ▶ Ggfs. Volumenbolus von 7ml/kgKG (~500ml)
 - ▶ Weitere Volumengabe zielgerichtet nach Harnstoff, Hämatokrit und Hämodynamik, bzw. Organversagen und SIRS-Kriterien
- ▶ **Schmerztherapie**
 - ▶ Adäquate Schmerztherapie ggfs. mit Opioiden (z.B. Buprenorphin, Pethidin)
- ▶ **Antibiotika**
 - ▶ **Keine prophylaktische Gabe** (auch nicht zur Prophylaxe einer Cholangitis)
 - ▶ Ggfs. Orientierung am Procalcitonin*** mit Einleitung einer Antibiose bei Anstieg des PCT $\geq 1\text{ng/mL}$

*Daten aus der [WATERFALL-Studie](#)² weisen auf keinen Benefit bei vermehrter Volumengabe bei milder Pankreatitis hin (Empfehlung bei milder Pankreatitis: **10ml/kg Bolus, gefolgt von 1,5ml/kg/h**)

**geringere Rate an SIRS

***PROCalcitonin-based algorithm for antibiotic use in Acute Pancreatitis ([PROCAP](#))³

¹Beyer G et al. S3-Leitlinie Pankreatitis –Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); Z Gastroenterol 2022; 60: 419-521 DOI: 10.1055/a-1735-3864

²Enrique de-Madaria, James L. Buxbaum et al. Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis; N Engl J Med 2022; 387:989-1000, DOI: 10.1056/NEJMoa2202884

³Ajith K. Siriwardena, Santhalingam Jegatheeswaran et al. A procalcitonin-based algorithm to guide antibiotic use in patients with acute pancreatitis (PROCAP): a single-centre, patient-blinded, randomised controlled trial The Lancet Gastroenterology and Hepatology, 7, 10, 10 2022 DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00212-6

Therapie der auslösenden Ursache

- ▶ Cholezystektomie, ggfs. ERCP bei biliärer Pankreatitis
- ▶ Alkoholabstinenz bei äthyltoxischer Pankreatitis
- ▶ Senkung der Triglyceride bei Hypertriglyceridämie-assoziiierter Pankreatitis
 - ▶ Statine, Fibrate, Lipidapherese
 - ▶ Ggfs. weitere Abklärung bei fehlendem Ansprechen (z.B. Chylomikronämie-Syndrom) und spezifische Therapie
 - ▶ **Volanesorsen bei familiärem Chylomikronämie Syndrom**
 - ▶ Abklärung einer etwaigen Hypercalciämie
- ▶ Pausieren/Absetzen der entsprechenden Medikamente bei V.a. medikamenten-assoziiierter Pankreatitis

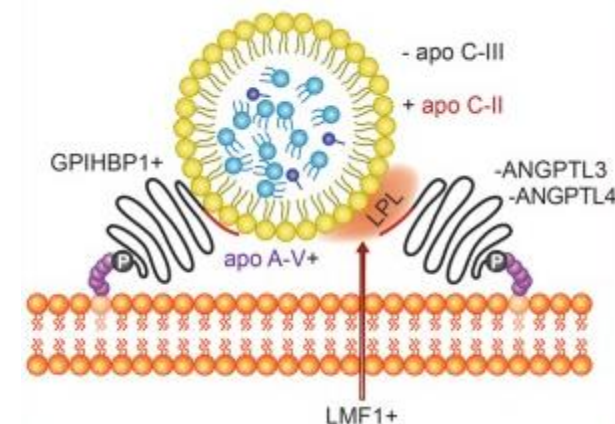


Chylomikronämie Syndrome

- ▶ Familiäres Chylomikronämie Syndrom
 - ▶ Sehr seltene genetische Erkrankung mit Mutationen, welche zu einer reduzierten Aktivität der Lipoprotein-Lipase führen (Prävalenz 1:1.000.000)
 - ▶ Lipoprotein-Lipase ist für die Lipolyse von Plasma-Triglyceriden insbesondere in Chylomikronen verantwortlich
 - ▶ Durch den gestörten Triglyceridabbau kommt es zur Hyperchylomikronämie und Hypertriglyceridämie
- ▶ Multifaktorielles Chylomikronämie Syndrom
 - ▶ Umwelt und polygenetische Faktoren als Ursache
- ▶ Klinik:
 - ▶ Xanthome, Hepatosplenomegalie, Akute Pankreatitis
- ▶ Therapie:
 - ▶ Diätetische Restriktion von Nahrungsfetten
 - ▶ Alkoholkarenz
 - ▶ Medikamentöse Therapie mit Fibraten, ggfs. kombiniert mit Statinen bei hohem kardiovaskulärem Risiko
 - ▶ ApoC3-Inhibitoren (Volanesorsen)
 - ▶ Lipidapherese bei Schwerer Pankreatitis

Bekannte Mutationen bei familiärem Chylomikronämie Syndrom²

- LPL-Gen
- APO-C2-Gen
- APO-A5-Gen
- LMF1-Gen
- GPIHBP1-Gen



¹Witztum J et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome; N Engl J Med 2019; 381:531-542 DOI: 10.1056/NEJMoa1715944

²Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. Eur Heart J 2020; 41(1):99-109c DOI: 10.1093/eurheartj/ehz785

Volanesorsen

- ▶ **Volanesorsen** ist ein Antisense-Oligonukleotid, das durch die Bindung an die ApoC-3-mRNA die Synthese von Apolipoprotein C-3 hemmt
 - ▶ Reduktion der ApoC3-Spiegel und in der Folge Reduktion der Triglycerid-Spiegel über einen Lipoprotein-Lipase unabhängigen Pathway
- ▶ Dzt. zugelassen für Patienten mit **Familiärem Chylomikronämie Syndrom** und erhöhtem Risiko für eine Pankreatitis, welche auf ein medikamentöse und diätetische Therapie nicht angesprochen haben
- ▶ Signifikante Triglyceridreduktion auch bei multifaktorieller Chylomikronämie³
- ▶ Applikation:
 - ▶ Subkutane Injektion
 - ▶ In den ersten 3 Monaten wöchentlich
 - ▶ Anschließend alle 2 Wochen
- ▶ Nebenwirkungen:
 - ▶ Injektionsreaktionen
 - ▶ Thrombozytopenie

¹Witztum J et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome; N Engl J Med 2019; 381:531-542 DOI: 10.1056/NEJMoa1715944

²Fachinformation Waylivra

³Gouni-Berthold I et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial; Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 May;9(5):264-275 DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00046-2