



Exokrine Pankreasinsuffizienz

Rechtzeitig erkennen, erfolgreich behandeln

Johannes Lenglinger, Marion Hädrich

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Universität Bern, Inselspital, Bern

Zusammenfassung: Die exokrine Pankreasinsuffizienz ist als Verdauungsstörung in Folge einer verminderten pankreatischen Enzym- und Bikarbonatsekretion definiert. Der nicht kompensierbare Ausfall der Pankreaslipase verursacht ein durch Steatorrhoe, Vitaminmangel und Gewichtsverlust gekennzeichnetes Malabsorptionssyndrom. Die Ursachen sind chronische Pankreatitis, Pankreastumore, Zystische Fibrose sowie extrapankreatische Erkrankungen wie Mb. Crohn oder Zöliakie. Bei Fehlen morphologischer Läsionen wird die Diagnose durch nicht invasive Tests der exokrinen Pankreasfunktion gesichert. Die Therapie umfasst Enzymsubstitution sowie Nikotin- und Alkohol-Abstinenz. Der Therapieerfolg wird durch klinische oder funktionsdiagnostische Parameter monitiert. Behandlungsziele sind die Normalisierung der Verdauungsfunktion und die Prävention von Gewichtsverlust und Folgeschäden. Bei unzureichendem Ansprechen kann die Dosis der Enzymersatztherapie gesteigert und ein Protonenpumpenhemmer dazu kombiniert werden.

Abstract: Exocrine pancreatic insufficiency is defined as maldigestion due to a defect in pancreatic enzyme and bicarbonate secretion. The loss of pancreatic lipase cannot sufficiently be compensated by extrapancreatic enzyme sources, resulting in a malabsorption syndrome characterised by steatorrhoea, lack of lipid soluble vitamins and weight loss. Causes for exocrine pancreatic insufficiency are chronic pancreatitis, pancreatic tumors, cystic fibrosis as well as non-pancreatic diseases like Mb. Crohn or coeliac disease. If morphologic lesions are absent diagnosis should be made by non-invasive tests of exocrine pancreas function. Therapy comprises oral substitution of pancreatic enzymes and abstinence from alcohol and smoking. The effect of therapeutic measures should regularly be monitored by clinical parameters or functional testing. Treatment goals are normalisation of digestive function, improvement of quality of life as well as the prevention of weight loss and other complications of malabsorption like hypovitaminosis or osteoporosis. In case of inadequate therapeutic response the dose of enzyme replacement should be escalated and proton pump inhibitor medication initiated.

Pathogenese und Klinik

Eine exokrine Pankreasinsuffizienz ist durch partiellen oder kompletten Verlust der Enzym- und Bikarbonatsekretion aus dem Pankreas definiert. Die Insuffizienz manifestiert sich klinisch, wenn die Aktivität der Pankreasenzyme im Darmlumen zu niedrig für eine normale Verdauungsfunktion ist [1]. Das Pankreassekret enthält zum einen Enzyme und Proenzyme wie α -Amylase, Carboxypeptidase, Lipase, Chymotrypsinogen und Trypsinogen, und zum anderen Bikarbonat sowie Wasser. Bei Übertritt des Mageninhalts in das Duodenum werden Cholezystokinin und Sekretin aus der Duodenalmucosa freigesetzt, die wiederum die Sekretion von Enzymen aus den Azinuszellen bzw. von Bikarbonat und Wasser aus den Gangzellen des Pankreas anregen. Extrapankreatisch produzierte Enzyme wie Pepsin und Speichelamylase tragen wesentlich zur Hydrolyse von Proteinen und Kohlenhydraten bei. Im Gegensatz dazu ist die lipolytische Aktivität hauptsächlich von der Pankreaslipase abhängig [2]. Die Maldigestion betrifft daher Lipide früher und stärker als andere Nährstoffe. Die Lipase weist von den Pankreasenzymen die geringste Stabilität auf. Bei $\text{pH} < 4$ wird sie rasch inaktiviert und ist am

anfälligsten für proteolytische Zerstörung im Dünndarm [3]. Infolge einer verminderten Bikarbonatsekretion kann die Fettverdauung zusätzlich durch die Präzipitation von Gallensäuren im sauren Milieu beeinträchtigt werden [4]. Eine abnorm hohe Fettausscheidung im Stuhl von $> 7 \text{ g/Tag}$ tritt aber meist erst auf wenn die Sekretion von Pankreaslipase auf weniger als 5 %–10 % der normalen Menge gesunken ist [5].

Die Hauptursache einer verminderten Sekretion von Pankreasenzymen bei Erwachsenen ist der Parenchymverlust im Rahmen einer chronischen Pankreatitis Tabelle 1 gibt einen Überblick über klinische Situationen und wesentliche Pathomechanismen der exokrinen Pankreasinsuffizienz.. Als Folge der Maldigestion treten abdominale Schmerzen, Blähungen und Diarrhoe auf. Die Steatorrhoe, gekennzeichnet durch übelriechende, voluminöse und klebrige Stühle mit Fettaggen im Stuhlwasser, wird oft als typisches Symptom angesehen, ist aber kein sicherer Indikator für eine unzureichende exokrine Pankreasfunktion [6]. Die Maldigestion führt schliesslich zur Mangelernährung und zum Gewichtsverlust. Wegen der verminderten Resorption fettlöslicher Vitamine (A, D, E und K) ist auch das Osteoporose- und Frakturrisiko deutlich erhöht [7].

Tabelle 1. Klinische Situationen, die mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz vergesellschaftet sind und wesentliche zu Grunde liegende pathophysiologische Mechanismen

<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Pankreatitis • St.n. akuter nekrotisierender Pankreatitis • St.n. Pankreasresektion 	Verlust von exokrinem Gewebe
<ul style="list-style-type: none"> • Obstruktion des Pankreashauptganges durch Tumore und narbige Stenosen • Zystische Fibrose / Mukoviszidose 	Ungenügende Sekretion; bei länger dauernder Obstruktion Zunahme der Fibrose im gestauten Pankreas und Verlust von exokrinem Gewebe
<ul style="list-style-type: none"> • Bariatrische Operationen [28] 	Mangelhafte Durchmischung von Enzymen und, Bicarbonat mit dem Speisebrei
<ul style="list-style-type: none"> • St.n. totaler Gastrektomie • Relevante Dünndarmerkrankung (M. Crohn des Duodenums, Zöliakie, Resektionen) 	Verminderung der sekretorischen Stimulation des Pankreas/reduzierte postprandialer Cholezystokininfreisetzung
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus Typ 1 	Unklar
<ul style="list-style-type: none"> • Bakterielle Überwucherung des Dünndarms, Zollinger Ellison Syndrom 	Endoluminale Inaktivierung der Enzyme

Exokrine Pankreasfunktion im Alter

Betagte Patienten mit Gewichtsverlust eventuell auch begleitet von Symptomen wie Blähungen oder Stuhlnunregelmässigkeiten ohne klar erkennbare Ursache, insbesondere ohne Vorgeschichte einer chronischen Pankreatitis werden in der Allgemeinpraxis immer wieder gesehen [8].

Die Prävalenz der exokrinen Pankreasinsuffizienz im Alter ist nicht genau bekannt [9]. Das ursprünglich als late-onset idiopathische Pankreatitis beschriebene Krankheits-

bild wurde als vaskulär bedingte Erkrankung interpretiert, dürfte aber auch einige Fälle der erst später beschriebenen lymphozytären chronischen Pankreatitis mit eingeschlossen haben [10].

Diagnose der exokrinen Pankreasinsuffizienz

Tabelle 2. Indikationen für eine Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion

<ul style="list-style-type: none"> • Klinischer Verdacht auf eine chronische Pankreatitis, insbesondere bei Patienten mit inkonklusiven morphologischen Befunden • Erstdiagnose einer chronischen Pankreatitis • Unklarer Gewichtsverlust begleitet von Stuhlnunregelmässigkeiten, insbesondere beim betagten Patienten • Patienten nach Pankreasresektionen, zwecks Bestimmung der Restfunktion des Pankreas • Patienten mit nicht resezierbarem Pankreaskopftumor • Im Verlauf einer Substitutionstherapie um deren Notwendigkeit zu überprüfen • Unzureichendes Ansprechen auf die Enzymersatzbehandlung
--

Da es keine verlässlichen klinischen Kriterien zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz gibt, sind oft Funktionstests zur Diagnosestellung notwendig. Dies betrifft vor allem Patienten mit Verdacht auf chronische Pankreatitis, die in den bildgebenden Untersuchungen keine Parenchymschäden zeigen. Selbst bei Einsatz hoch sensitiver Techniken wie der Endosonographie lässt sich bei 28 % der Patienten ohne morphologisch fassbare Pankreasläsionen eine verminderte Enzymsekretion nachweisen [11, 12].

Indikation zur Funktionsuntersuchung und Auswahl des Testverfahrens hängen neben der Messgenauigkeit auch vom Aufwand und der Verfügbarkeit ab. Tabelle 2 listet Indikationen für eine Untersuchung der exokrinen Pankreassekretion.

Zur Quantifizierung der exokrinen Sekretionsleistung des Pankreas stehen direkte und indirekte Nachweisverfahren zur Verfügung (Tabelle 3).

Tabelle 3. Direkte und indirekte Pankreasfunktionstests

Direkte Tests	Bemerkungen
<ul style="list-style-type: none"> • Stuhlelastase 	Einfacher Test, geeignet für die Routine
<ul style="list-style-type: none"> • Stuhlchymotrypsin 	Benötigt Unterbruch der Enzymsubstitution
<ul style="list-style-type: none"> • Sekretin-Pankreozymin 	Goldstandard, aber aufwändig, invasiv
Indirekte Tests	Bemerkungen
<ul style="list-style-type: none"> • ¹³C-Atemtest 	Braucht Bewilligung für ¹³ C
<ul style="list-style-type: none"> • fäkale Fettausscheidung 	Steatorrhoe falls Fettausscheidung >7 g pro Tag. Aufwändig (5 Tage Diät, 72 h Stuhlsammlung, Absetzen der Enzymsubstitution) und deshalb heute kaum noch durchgeführt

Direkte Pankreasfunktionstests

Zur direkten Bestimmung im Stuhl eignen sich Elastase-1 und Chymotrypsin, da sie von allen Pankreasenzymen am stabilsten sind [3]. Am weitesten verbreitet ist der Elastase-Test, bei dem mittels ELISA die Konzentration dieses Enzyms im Stuhl gemessen wird. Der untere Grenzwert beträgt (abhängig von der Methode) etwa 200 µg Elastase pro Gramm Stuhl. Bei nicht operierten Patienten ist ein Elastasewert < 15 µg/g signifikant mit einer abnorm hohen fäka-

len Fettausscheidung assoziiert. Bei Patienten nach Pankreasresektion liess sich aber bis zu einer Elastasekonzentration von 225 µg/g eine Steatorrhoe nachweisen. Dies ist dadurch erklärlich, dass postoperativ nicht nur die pankreatische Sekretionsleistung sondern auch Faktoren wie ungenügende Durchmischung von Pankreassaft und Speisebrei zur Malabsorption beitragen [13]. Die Vorteile des Elastasenachweises im Stuhl sind, dass eine einzelne Stuhlprobe ausreicht und eine Enzymersatztherapie nicht unterbrochen werden muss, da der verwendete Antikörper spezifisch für die humane Elastase ist. Nachteilig sind die geringe Sensitivität (50–93 %, auch in Abhängigkeit des Schweregrades der Pankreasinsuffizienz) und Spezifität (62–93 %) [14]. Beim Sekretin-Pankreozymin-Test wird ein Doppellumenkatheter transoral bis zum Treitz'schen Band eingebracht. Über eine im Magenantrum positionierte Öffnung wird das Magensekret abgeleitet. Über das andere Lumen wird Duodenalininhalt zunächst 30 min lang zur Basalwertbestimmung gesammelt. Anschliessend wird die Sekretion von Bikarbonat und Pankreasenzymen sequentiell durch intravenös verabreichtes Sekretin und das Cholezystokinin-Analogon Caerulein stimuliert. Im über weitere 60 min aspirierten Duodenalsaft wird dann die Sekretmenge, die Konzentration von Bikarbonat und die Aktivität der Pankreasenzyme gemessen [15]. Ein modifizierter Sekretin-Test besteht darin, Duodenalsaft 30 und 45 min nach Sekretin-Stimulation über den Saugkanal eines Endoskops zu gewinnen. Eine Bikarbonatkonzentration von > 80 mmol/l legt eine normale Sekretionsleistung des Pankreas nahe [16]. Die aufwändige Titration beim katheterbasierten Sekretintest kann dabei ohne wesentlichen Verlust an Genauigkeit durch die in jedem Spitallabor verfügbare spektrophotometrische Bestimmung von Bikarbonat ersetzt werden [17].

indirekte Untersuchungsmethoden der exokrinen Pankreasfunktion geführt. Das Messsprinzip besteht darin, dass ein ¹³C-markiertes Substrat mit einer fettreichen Standardmahlzeit eingenommen und im Duodenum von Pankreasenzymen zu ¹³C-hältigen Metaboliten hydrolysiert wird. Diese werden im Dünndarm absorbiert und in der Leber zu ¹³CO₂ oxidiert, das zum Teil abgeatmet wird [18]. Der ¹³C-Mixed-Triglyceride-Atemtest ist am weitesten verbreitet. Der kumulative ¹³CO₂-Gehalt der Ausatemluft korreliert eng mit der Lipase-Sekretion des Pankreas und der fäkalen Fettausscheidung, sodass der Test auch zum Nachweis einer moderaten exokrinen Pankreasinsuffizienz geeignet ist [19, 20]. Im Vergleich zur Fettabsorptionsrate als Referenzmethode betragen Sensitivität und Spezifität nach sechs Stunden 93 % und 92 %, nach 4 Stunden 91 % und 89 %. Eine noch kürzere Messdauer ist nicht praktikabel, da die früh postprandialen Resultate von der Magenentleerungszeit abhängig sind [20, 21].

Laut der S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) ist der Sekretin-Test das Referenzverfahren zur direkten Messung der exokrinen Pankreasfunktion und soll zur Etablierung neuer Funktionstests und im Rahmen von Gutachten durchgeführt werden. Für klinische Fragestellungen sollte ein nicht invasiver Pankreasfunktionstest eingesetzt werden. Wegen der leichten Durchführbarkeit kommen dazu der Stuhl Elastase-Test oder alternativ dazu Atemtests mit ¹³C-markierten Lipiden in Frage [22]. Die zitierte Leitlinie gibt auch einen Überblick über die Sensitivität und Spezifität verschiedener Pankreasfunktionstests (Tabelle 4).

Indirekte Pankreasfunktionstests

Der hohe Aufwand der Sekretanalyse im Duodenum und der fäkalen Fettausscheidung sowie die vergleichsweise geringe Aussagekraft der Aktivitätsmessung von Pankreasenzymen im Stuhl hat zur Entwicklung von Atemtests als

Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz

Die schwere unbehandelte exokrine Pankreasinsuffizienz manifestiert sich als schweres Malabsorptionssyn-

Tabelle 4. Sensitivität und Spezifität der verfügbaren Pankreasfunktionstests¹ [22].

Test	leichte exokrine Insuffizienz	moderate exokrine Insuffizienz	Schwere exokrine Insuffizienz	
	Sensitivität	Sensitivität	Sensitivität	Spezifität
f-Elastase-1 (Stuhlelastase)	54 %	75 %	95 %	85 % (96 %/79 %) ²
Qualitative Stuhlfettbestimmung	0 %	0 %	78 % ³	70 % ³
Chymotrypsinaktivität im Stuhl	< 50 %	ca. 60 %	80 – 90 %	80 – 90 %
¹³ C-Mixed-Triglyceride-Atemtest	62 – 10 %		90 – 100 %	80 – 90 %

¹ Die direkten invasiven Pankreasfunktionstests (Sekretin- bzw. Sekretin Pankreozymin-Test) wurden als Referenzverfahren benutzt. Für diese wird deshalb keine Sensitivität und Spezifität angegeben.

² Mittlere Spezifität, in Klammern: Spezifität bei unterschiedlichen Kontrollen (Gesunde/Patienten).

³ Bezogen auf quantitative Stuhlfettbestimmung.

drom mit Gewichtsverlust bis zur Kachexie und ist längerfristig nicht mit dem Leben vereinbar [5]. Nikotin sowie Alkoholkonsum kann die Progression der Erkrankung beschleunigen. Daher setzt eine erfolgreiche Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz Lebensstilmassnahmen wie Nikotin- und Alkoholverzicht und die Einnahme kleiner Einzelmahlzeiten voraus. Sie umfasst weiters die Enzymersatztherapie sowie die Behandlung von Komplikationen wie bakteriellem Überwucherungssyndrom des Dünndarms oder Mangel an fettlöslichen Vitaminen. Ein Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichts, eine Steatorrhoe in Kombination mit klinischen Anzeichen der Malabsorption wie Dyspepsie, Meteorismus oder Diarrhoe sind Indikationen für eine Enzymersatztherapie. Die Präparate enthalten Extrakte von Schweine-Pankreatin, das in Form säureresistenter Mikrosphären von bis 2 mm Durchmesser in den Kapseln enthalten ist [23]. Behandlungsziele sind die Normalisierung der Verdauung, Erleichterung der Symptome sowie die Prävention von Morbidität und Mortalität, die mit der exokrinen Pankreasinsuffizienz assoziiert sind. Die empfohlene Dosis bezieht sich auf die Lipaseaktivität und beträgt 20.000 bis 40.000 Einheiten für Haupt- und 10.000–20.000 Einheiten für Zwischenmahlzeiten [22]. Das Ansprechen auf die Therapie soll anhand klinischer Parameter wie Symptomatik und Gewichtsverlauf in drei- bis sechsmonatigen Intervallen beurteilt werden. Eine Normalisierung der Verdauung wird aber nicht immer erreicht. Mangelnder Therapieerfolg kann durch Unsicherheit in Bezug auf die optimale Dosis und Darreichungsform der Enzymersatztherapie, mangelnde Patientencompliance sowie unzureichende Behandlung von Begleiterkrankungen zustande kommen [24]. Bei fehlendem Behandlungserfolg sollte die Ernährungsweise evaluiert und die Enzymdosis verdoppelt werden. Eine Protonenpumpenhemmer-Medikation kann eingeleitet werden, um einer pH-abhängigen Inaktivierung der eingenommenen Enzyme infolge unzureichender Bikarbonatsekretion entgegenzuwirken. Sollten diese Massnahmen nicht erfolgreich sein, ist eine Überprüfung der Compliance mittels ^{13}C -Mixed Test empfeh-

lenswert. Zusätzlich sollte das Vorliegen von Begleiterkrankungen wie Zöliakie, biliärer Obstruktion oder bakterieller Überwucherung des Dünndarms abgeklärt werden. Auch ein Wechsel des Enzympräparats kann versucht werden [22, 25, 26]. Eine erfolgreiche Therapie minimiert nicht nur die Steatorrhoe und den Gewichtsverlust, sondern verbessert auch die Lebensqualität der Patienten [27]. Abbildung 1 stellt das stufenweise Vorgehen in der Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz dar

Schlussfolgerung

Bei der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist die Aktivität der Pankreasenzyme im Darmlumen soweit vermindert, dass die Verdauungsleistung beeinträchtigt wird. Der limitierende Faktor ist die Pankreaslipase. Der Enzymmangel führt zu einem durch Steatorrhoe, Gewichtsverlust und Mangel an fettlöslichen Vitaminen gekennzeichneten Malabsorptionssyndrom. Die häufigste Ursache ist die chronische Pankreatitis, gefolgt von Pankreastumoren, Zystischer Fibrose und anderen pankreatischen und extrapancreatischen Erkrankungen. Klinisch relevant ist die exokrine Insuffizienz bei betagten Patienten ohne Vorgeschichte einer chronischen Pankreatitis. Die Diagnose sollte bei Fehlen morphologischer Läsionen und vor Einleitung einer Enzymersatztherapie durch nicht invasive Tests der exokrinen Pankreasfunktion gesichert werden. Durch eine Enzymersatztherapie soll eine annähernd normale Verdauungsleistung erreicht werden, um die Lebensqualität zu verbessern und Folgeschäden der Maldigestion zu verhindern. Voraussetzungen für eine erfolgreiche Therapie sind Abstinenz von Alkohol und Nikotin sowie diätetische Massnahmen. Der Therapieerfolg soll anhand klinische Parameter regelmässig überwacht werden. Bei unzureichendem Ansprechen kann die Dosis der Enzymersatztherapie gesteigert und ein Protonenpumpenhemmer dazu kombiniert werden.

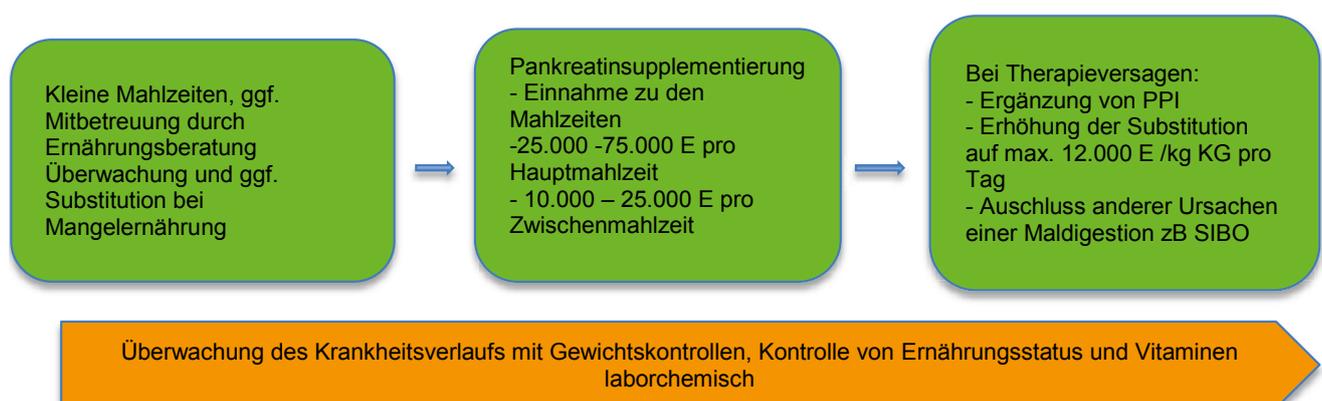


Abbildung 1. Stufenweises therapeutisches Vorgehen bei exokriner Pankreasinsuffizienz.

Literatur

1. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7258–66.
2. Carriere F, Barrowman JA, Verger R, Laugier R. Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in humans. *Gastroenterology* 1993; 105: 876–88.
3. Layer P, Go VL, DiMugno EP. Fate of pancreatic enzymes during small intestinal aboral transit in humans. *Am J Physiol* 1986; 251: G475–480.
4. Regan PT, Malagelada JR, Dimagno EP, Go VL. Reduced intraluminal bile acid concentrations and fat maldigestion in pancreatic insufficiency: correction by treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 285–9.
5. DiMugno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973; 288: 813–15.
6. Lankisch PG, Dröge M, Hofses S, König H, Lembcke B. Steatorrhea: you cannot trust your eyes when it comes to diagnosis. *Lancet* 1996; 347: 1620–1.
7. Mann ST, Mann V, Stracke H, et al. Fecal elastase-1 and vitamin D3 in patients with osteoporotic bone fractures. *Eur J Med Res* 2008; 13: 68–72.
8. Angst E, Kim C, Gloor B, Schweizer T. Abdominalschmerzen in der Allgemeinpraxis. *Ther Umsch* 2011; 68: 441–3.
9. Gloor B, Ahmed Z, Uhl W, Büchler MW. Pancreatic disease in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 159–70.
10. Holt PR. Intestinal malabsorption in the elderly. *Dig Dis* 2007; 25: 144–50.
11. Chowdhury R, Bhutani MS, Mishra G, et al. Comparative analysis of direct pancreatic function testing versus morphological assessment by endoscopic ultrasonography for the evaluation of chronic unexplained abdominal pain of presumed pancreatic origin. *Pancreas* 2005; 31: 63–8.
12. Conwell DL, Zuccaro G, Purich E, et al. Comparison of endoscopic ultrasound chronic pancreatitis criteria to the endoscopic secretin-stimulated pancreatic function test. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1206–1210.
13. Benini L, Amodio A, Campagnola P, et al. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection. *Pancreatology* 2013; 13: 38–42.
14. Siegmund E, Löhr JM, Schuff-Werner P. Die diagnostische Validität nichtinvasiver Pankreasfunktionstests – Eine Metaanalyse. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 1117–28.
15. Keller J, Aghdassi AA, Lerch MM, Mayerle JV, Layer P. Tests of pancreatic exocrine function – clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 425–39.
16. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G Jr, Lewis SA, Love TE. The efficiency of endoscopic pancreatic function testing is optimized using duodenal aspirates at 30 and 45 minutes after intravenous secretin. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 297–301.
17. Erchinger F, Engjom T, Gudbrandsen OA, Tjora E, Gilja OH, Dimcevski G. Automated spectrophotometric bicarbonate analysis in duodenal juice compared to the back titration method. *Pancreatology* 2016; 16: 231–7.
18. Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Ghoos YF, et al. Mixed triglyceride breath test: A noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology* 1989; 96: 1126–34.
19. Keller J, Bruckel S, Jahr C, et al. A modified 13C-mixed triglyceride breath test detects moderate pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreas* 2011; 40: 1201–5.
20. Domínguez-Muñoz JE, Nieto L, Vilariño M, Lourido MV, Iglesias-García J. Development and Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2016; 45: 241–7.
21. Keller J, Meier V, Wolfram KU, Rosien U, Layer P. Sensitivity and specificity of an abbreviated (13C)-mixed triglyceride breath test for measurement of pancreatic exocrine function. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 288–94.
22. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, et al. S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik, konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2012; 50: 1176–1224.
23. Löhr JM, Hummel FM, Pirlis KT, Steinkamp G, Körner A, Henniges F. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1024–31.
24. Hart PA, Conwell DL. Challenges and Updates in the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Pancreas*. 2016; 45: 1–4.
25. Imrie CW, Connett G, Hall RL, et al. Review article: enzyme supplementation in cystic fibrosis, chronic pancreatitis, pancreatic and periampullary cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1–25.
26. Löhr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 79–83.
27. D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life. *Pancreas* 2014; 43: 834–41.
28. Borbély Y, Plebani A, Kröll D, Ghisla S, Nett PC. Exocrine Pancreatic Insufficiency after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2015 Oct 31.

Johannes Lenglinger

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin
 Universität Bern, Inselspital
 3010 Bern
 Johannes.Lenglinger@insel.ch
