

Chirurg 2022 · 93:173–181  
<https://doi.org/10.1007/s00104-021-01427-4>  
 Angenommen: 17. April 2021  
 Online publiziert: 8. Juni 2021  
 © Der/die Autor(en) 2021



Patrick Téoule<sup>1</sup> · Katharina Tombers<sup>1</sup> · Mohammad Rahbari<sup>1</sup> · Flavius Sandra-Petrescu<sup>1</sup> · Michael Keese<sup>2</sup> · Nuh N. Rahbari<sup>1</sup> · Christoph Reißfelder<sup>1</sup> · Felix Rückert<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chirurgische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

<sup>2</sup> Chirurgische Klinik, European Center for AngioScience (ECAS) Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

## Definition und Behandlung der A.-mesenterica-superior-Revaskularisations- und -Dissektions-assoziierten Diarrhö (SMARD-Syndrom) in Deutschland

**Die A. mesenterica superior (AMS) wird im Rahmen von Pankreasresektionen (PR) und mesenterialen Gefäßeingriffen (MG) immer häufiger freigelegt. Dadurch kann der umliegende vegetative Nervenplexus schwer und irreversibel geschädigt werden. Die fehlende oder beeinträchtigte neurale Innervation führt zu einer passageren, teils aber auch therapierefraktären Diarrhö. Bisher gibt es für dieses Krankheitsbild keinen Namen. Im Rahmen der Studie möchten wir das von uns als „SMARD“ („Superior Mesenteric Artery Revascularisation and Dissection-associated Diarrhea“) bezeichnete Syndrom näher beleuchten. Der Fokus der Arbeit liegt vornehmlich auf der Pankreaschirurgie.**

### Hintergrund und Fragestellung

Die Innervation des Dünndarms (DD) lässt sich in einen ex- und intrinsischen Nervenplexus unterteilen [1]. Die extrinsische Kontrolle erfolgt über den Plexus mesentericus superior (PMS), der aus au-

tonomen Nerven (postganglionäre sympathische und präganglionäre parasympathische Nervenfasern) besteht, die der AMS und ihren Ästen zum DD und rechten sowie transversalen Dickdarm folgen [2]. Das enterische Nervensystem (ENS) bzw. der intrinsische Nervenplexus bestehen aus dem vollständig intramural lokalisierten myenterischen und submukosalen Plexus (Auerbach und Meissner; [1]). Obwohl das ENS unabhängig agiert, kann die Stimulation durch das parasympathische und sympathische System die gastrointestinalen (GI) Funktionen verbessern und/oder hemmen [1, 3, 4]. Darüber hinaus sind diverse Hormone (Serotonin, Ghrelin, Motilin) an der Regulation der GI-Sekretion und -Motilität beteiligt.

Vor diesem Hintergrund wird ersichtlich, dass es im Rahmen ausgedehnter PR (Abb. 1) und MG zur Denervierung des DD durch Schädigung des ex- und intrinsischen Plexus kommen kann [5]. Daraus können postoperative Sekretions- und Motilitätsstörungen bzw. eine therapierefraktäre Diarrhö und sekundär eine Malnutrition der Patienten resultieren [6]. Sofern die Diarrhö therapeutisch schwer beherrschbar oder therapierefraktär ist, kommt es zu einer erheblichen Minderung der Lebensqualität (LQ;

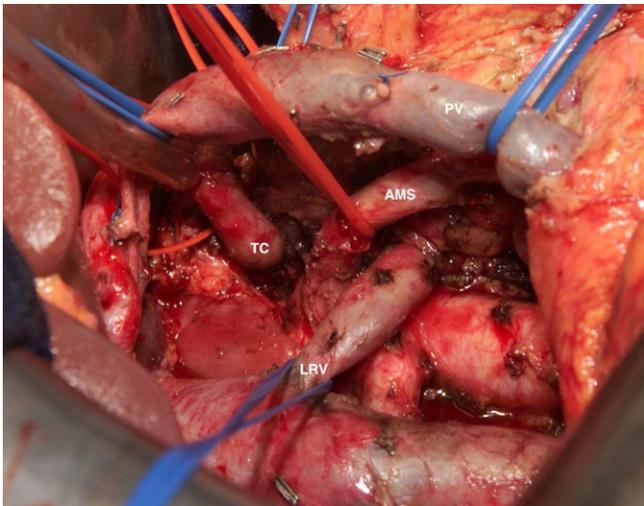
[7–10]). Es besteht zudem das Risiko, dass eine empfohlene adjuvante Chemotherapie nicht durchgeführt werden kann, da sie die Diarrhö aggravieren könnte [11, 12]. Eine weitere Form der postoperativen Diarrhö nach PR ist eine osmotische Diarrhö durch exokrine Pankreasinsuffizienz (PI). Deshalb wurde eine exokrine PI als Ausschlusskriterium in die Definition des SMARD-Syndroms aufgenommen. Der Ausschluss einer exokrinen PI wurde durch das fehlende Ansprechen auf Enzymgabe definiert.

Der Symptomkomplex wurde unserer Kenntnis nach bis dato kaum beschrieben. Demzufolge sehen wir es als notwendig an, tiefere Erkenntnisse in Bezug auf Inzidenz und Behandlung zu erlangen, um in der Zukunft eine bessere Erforschung zu ermöglichen und von Diarrhöen anderer Ursache abzugrenzen.

### Studiendesign und Untersuchungsmethoden

Die vorliegende deskriptive, anonymisierte, deutschlandweite via E-Mail versendete Umfrage, adressiert an alle deutschen Unikliniken und zertifizierten Pankreas- sowie Gefäßzentren, soll die Anzahl von AMS-Revaskularisationen (RV) und/oder Dissektionen (DIS) sowie den

P. Téoule und K. Tombers haben zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen.



**Abb. 1** ◀ Intraoperativer Situs im Rahmen einer pylorus-erhaltenden Pankreaskopfresektion nach neoadjuvanter Chemotherapie. AMS dissezierte Arteria mesenterica superior, LRV linke Nierenvene, PV Pfortader, TC Truncus coeliacus

derzeitigen Stellenwert des SMARD-Syndroms in Deutschland und den therapeutischen Umgang damit erfragen. Grundlage war die erstmalige Definition des Syndroms. Eine folgende selektive Literaturrecherche (SLR) in den Datenbanken ©PubMed und ©Cochrane Library erfasst die bisherige Datenlage des Symptomkomplexes. Darüber hinaus soll die Studie die nach Meinung der Autoren dringend notwendige Diskussion über das SMARD-Syndrom in der Chirurgie anstoßen.

## Literaturrecherche

Die SLR (10. bis 12.05.2019) umfasste folgende Suchbegriffe: diarrhea, arteria mesenterica, arterial resection, pancreatotomy und enteric nervous system. Sie wurde gemäß den Richtlinien für Berichterstattungselemente für systematische Überprüfungen und Metaanalysen (PRISMA) durchgeführt [13]. Studien vor dem Jahr 2000, in nicht englischer oder deutscher Sprache und Truncuscoeliacus-Resektionen wurden ausgeschlossen. Diarrhö musste als Endpunkt aufgeführt sein. Die Ergebnisse wurden unabhängig voneinander von zwei Autoren (KT und FR) geprüft und anhand der PRISMA-Leitlinien selektioniert. Bei Unstimmigkeiten wurde ein dritter Autor (PT) konsultiert.

## Definition

Die Definition des SMARD-Syndroms erfolgt erstmals im Rahmen dieser Arbeit und wird von uns wie folgt vorgeschlagen:

1. neu aufgetretene, postoperativ persistierende medikamentös therapiebedürftige Diarrhö > 4 Wochen nach AMS-Revaskularisation oder -Dissektion und
2. Ausschluss einer exokrinen Pankreasinsuffizienz im Stuhl (d. h. keine Besserung der Symptomatik durch adäquate Substitution von Pankreasenzymen zu den Mahlzeiten) und/oder Ausschluss einer antibiotikainduzierten Diarrhö.

Als Diarrhö wurde dabei die Definition der WHO verwendet: eine Stuhleentleerung > 3 mal pro Tag von regelrechter Konsistenz oder verminderte oder flüssige Stuhlkonsistenz oder häufigere Stuhleentleerung als üblich für die jeweilige Person [14].

Anzumerken ist, dass sich das hier definierte SMARD-Syndrom ausschließlich auf eine Schädigung des PMS bezieht, welcher die AMS umgibt. Davon abzugrenzen ist eine Diarrhö, die auf eine Schädigung des kranial gelegenen Plexus coeliacus zurückzuführen ist, wie z. B. im Rahmen einer Appleby-Operation, bei der der Truncus coeliacus aufgrund einer Infiltration reseziert wird.

## Onlineumfrage und Statistik

Einen Überblick über die Verteilung der versendeten Umfrage gibt **Abb. 2**. Die entsprechenden Abteilungen wurden berücksichtigt, wenn sie auf der Homepage des ©Verbandes der Universitätsklinika Deutschlands e. V. aufgeführt waren. Zertifizierte Pankreas- und Gefäßzentren wurden berücksichtigt, wenn sie von der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (©DGAV) als Studien-, Dokumentations-, Qualitätszentrum (©StuDoQ) bzw. durch die Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (©DGG) auf der entsprechenden Homepage im November 2019 als solches ausgewiesen wurden. Elf Fragen (offen und geschlossen) mit einem offenen Kommentarfeld wurden versendet (**Tab. 1**). Um den aktuellen Stand erfassen zu können, wurden lediglich die Jahre 2018/2019 berücksichtigt. Antworten bis zum 31.01.2020 wurden in die Studie eingeschlossen.

Als statistische Mittel wurden aufgrund der deskriptiven Fragen die Werte in absoluten und relativen Häufigkeiten (Standardabweichung [SD] inklusive Spannweite [Range] und der Median inklusive Interquartilsabstand [IQR]) angegeben. Zum Vergleich beider Gruppen wurde der nichtparametrische Test nach Mann-Whitney-U für den Median bzw. der T-Test für Mittelwerte verwendet, um bei  $p \leq 0,05$  mögliche signifikante Unterschiede aufzuzeigen.

Als Umfragetool wurde die Umfragesoftware ©SurveyMonkey (One Curiosity Way, San Mateo, CA, USA) genutzt und im Januar 2020 wurde die Umfrage durch den Erst- und Letztautor an die auf der Homepage verfügbaren Adressen der jeweiligen Klinikdirektoren und/oder Abteilungsleiter versendet. Die Definition des SMARD-Syndroms wurde genannt, sodass eine einheitliche Informationsbasis geschaffen wurde. Die eingegangenen Antwortbögen wurden fortlaufend durchnummeriert, ohne dass ein Rückschluss auf den Absender möglich war.

## Ergebnisse

In die SLR wurden vier Studien eingeschlossen, die eine postoperativ neu auf-

Chirurg 2022 · 93:173–181 <https://doi.org/10.1007/s00104-021-01427-4>  
© Der/die Autor(en) 2021

P. Téoule · K. Tombers · M. Rahbari · F. Sandra-Petrescu · M. Keese · N. N. Rahbari · C. Reißfelder · F. Rückert

## Definition und Behandlung der A.-mesenterica-superior-Revaskularisations- und -Dissektions-assoziierten Diarrhö (SMARD-Syndrom) in Deutschland

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Die A. mesenterica superior (AMS) wird im Rahmen von Pankreasresektionen (PR) und mesenterialen Gefäßeingriffen (MG) freigelegt und disseziert. Eine dadurch entstandene Schädigung des umliegenden ex- und intrinsischen vegetativen Nervensplexus kann zu einer passageren oder therapieresistenten Diarrhö führen.

**Fragestellung.** Die vorliegende Studie soll einen Überblick über den derzeitigen Stellenwert der AMS-Revaskularisations- und -Dissektions-assoziierten Diarrhö („superior mesenteric artery revascularization and dissection-associated diarrhea“ [SMARD]-Syndrom) in Deutschland geben.

**Material und Methoden.** Nach selektiver Literaturrecherche (SLR) mit der Fragestellung,

ob und wie häufig eine postoperativ neu aufgetretene Diarrhö nach PR und MG vorkommt, wurde eine Onlineumfrage versendet.

**Ergebnisse.** Die SLR ( $n = 4$ ) bestätigte, dass eine postoperativ neu aufgetretene Diarrhö eine häufige Komplikation nach Präparation zur Revaskularisation (RV) bzw. Dissektion (DIS) der AMS ist (Inzidenz ca. 62%). Therapieresistente Verläufe sind selten 14%. 54 von 159 Zentren beteiligten sich an der Umfrage. 63% gaben an, eine AMS-RV/-DIS im Rahmen von PR oder MG durchzuführen. Der Durchschnitt an PR pro Zentrum lag 2018 bei 47 und bei 49 im Jahr 2019. Fünf MG erfolgten durchschnittlich in

beiden Jahren pro Zentrum. Drei Patienten litten durchschnittlich am SMARD-Syndrom.

**Diskussion.** Diese Umfrage erfasst erstmals den derzeitigen Stellenwert des SMARD-Syndroms in Deutschland. Bisher fehlen Empfehlungen zur Therapie einer solchen Diarrhö. Die Ergebnisse zeigen, dass zunächst eine symptomatische Therapie erfolgen sollte. Aufgrund der Komplexität der Pathophysiologie sind kausale Therapieansätze bislang nicht entwickelt.

### Schlüsselwörter

Pankreas · Pankreatoduodenektomie · Pankreatektomie · Ernährungsberatung · Morbidität

## Definition and treatment of superior mesenteric artery revascularization and dissection-associated diarrhea (SMARD syndrome) in Germany

### Abstract

**Background.** The superior mesenteric artery (SMA) is exposed and dissected during pancreatic resections (PR) and mesenteric vascular surgery (MVS). The resulting damage of the surrounding extrinsic and intrinsic vegetative nerve plexus can lead to a temporary or treatment refractory diarrhea.

**Objective.** This study aimed to provide an overview of the current status of SMA revascularization and dissection-associated diarrhea (SMARD syndrome) in Germany.

**Material and methods.** After a selective literature search (SLS) on the frequency of newly developed postoperative diarrhea after PR and MVS, an online survey was initiated.

**Results.** The SLS ( $n = 4$ ) confirmed that newly developed postoperative diarrhea is a frequent complication after preparation for revascularization (RV) or dissection (DIS) of the SMA (incidence approximately 62%). Treatment refractory courses were relatively uncommon with 14%. Out of 159 centers 54 took part in the survey and 63% stated that they carried out an SMA RV/DIS during PR or MVS. The average PR per center was 47 in 2018 and 49 in 2019. The average MVS was 5 per center in both years and on average 3 patients suffered from SMARD syndrome.

**Conclusion.** This survey recorded the current status of the SMARD syndrome in

Germany for the first time. So far there are no recommendations for the treatment of such a diarrhea. The results show that initially a symptomatic treatment should be carried out. Due to the complexity of the pathophysiology, causal treatment approaches have not yet been developed.

### Keywords

Pancreas · Pancreatoduodenectomy · Pancreatectomy · Nutrition counseling · Morbidity

getretene Diarrhö beschreiben (▣ Tab. 2; [11, 15–17]). Einen Überblick über die verschiedenen Phasen der selektiven Literaturrecherche gibt das in Anlehnung an das PRISMA-Flussdiagramm erstellte Diagramm (▣ Abb. 3). In der Arbeit von Settmacher et al. werden die Erfahrungen mit Viszeralarterienrekonstruktionen mittels Homografts bei Pankreasresektionen dargestellt [17]. Nimura et al. ( $n = 101$ ) und Inoue et al. ( $n = 233$ ) stellen die Ergebnisse in Bezug auf das Ausmaß der Lymphadenektomie (Standard vs. er-

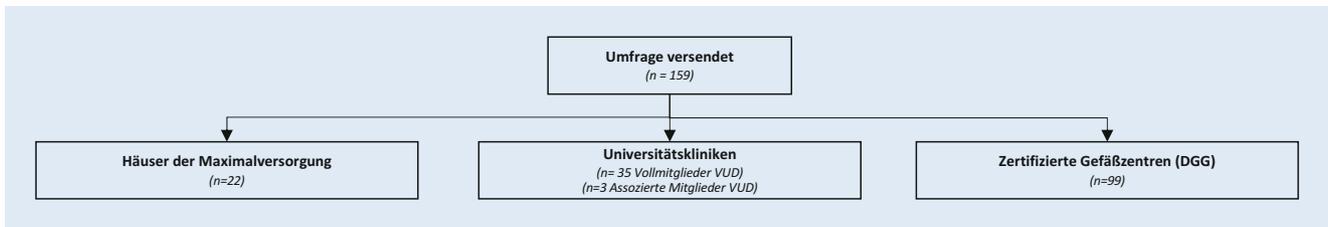
weitert) nach Pankreatoduodenektomie (PD) gegenüber [11, 15]. Mizuno et al. ( $n = 25$ ) beschreiben ein Operationsverfahren zur Dissektion der AMS bzw. des PMS im Rahmen von PD [16].

Insgesamt wurden 1399 Patienten mit PR beschrieben, davon 220 (16%) mit Resektion oder Dissektion der AMS. Postoperativ trat bei 137 (62%) Patienten eine Diarrhö auf. Kumulativ war die Diarrhö in 19 (14%) Fällen therapieresistent [11, 15, 17]. Zwei Studien nannten Therapien [15, 16]. Zwei (1%)

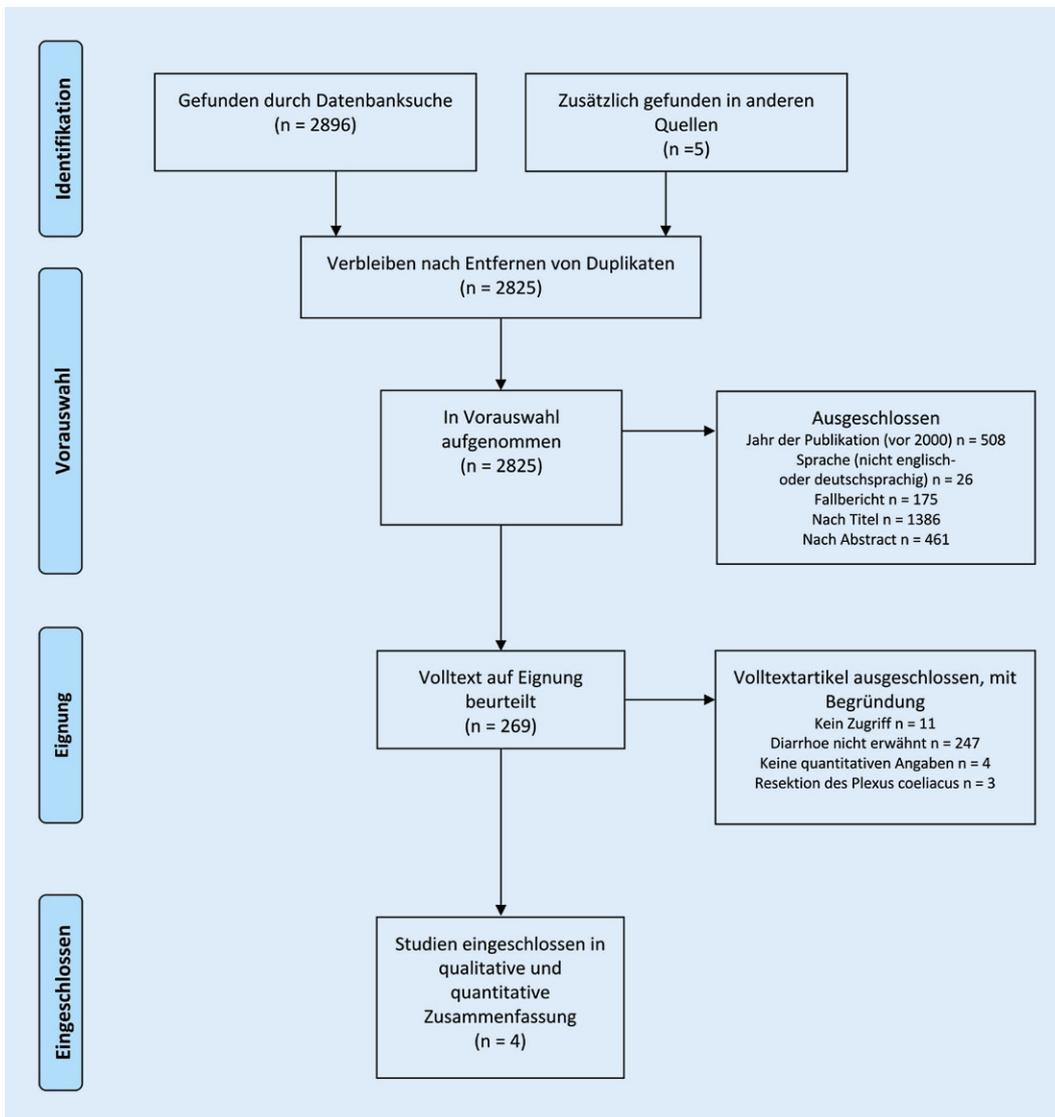
Patienten erhielten Loperamid [16] ohne konkrete Dosisangaben. Alternativ wurde bei 22 (16%) Betroffenen Tanninalbuminat (3–6 g/Tag) oder natürliches Aluminiumsilikat (3–6 g/Tag; [15]) und bei 70 (51%) Patienten Opiumtinktur verabreicht (0,2–7,2 ml/Tag; [15]).

### Ergebnisse der Umfrage

Insgesamt nahmen 34% (54/159) der Zentren an der Umfrage teil. 34 Teilnehmer (63%) bejahten, an ihrem Zen-



**Abb. 2** Überblick über die eingeschlossenen Zentren und die Verteilung der versendeten Umfrage. VUD Verband der Universitätsklinik e. V., DGG Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin



**Abb. 3** PRISMA-Flussdiagramm über die verschiedenen Phasen der selektiven Literaturrecherche

trum PR oder MG mit AMS-Beteiligung durchzuführen. 19 Zentren nannten die Anzahl der PR und MG der beiden letzten Jahre (Tab. 3). 15 Teilnehmer (28%) gaben die Häufigkeit der pro Jahr durchgeführten PR und MG an.

Mit knapp 60% erfolgte die Therapie des SMARD-Syndroms am häufigs-

ten interdisziplinär (Abb. 4) und mittels antipropulsiver Medikation in Kombination mit Flüssigkeitssubstitution (67%). Neun Zentren (17%) machten eine Angabe über die Therapieansprechrate, wobei in 5 Fällen eine Zahlenauswertung möglich war. Die Breite der angegebenen absoluten Responderate lag zwischen 50

und 95% und unterschied sich nicht zwischen den Eingriffsarten (MG: 17–95,0% vs. PR: 50–95%;  $p = 0,85$ ). Das Vorgehen bei Nonrespondern wurde von 9 Zentren (17%) dargelegt (Abb. 5). Das Kommentarfeld nutzen 8 Teilnehmer (15%; Tab. 4). Eine Übersicht über die An-

Tab. 1 Übersicht der erhobenen Fragen und die Antwortrate			
Nr	Frage	Antwortauswahl	Antwortrate
1	Führen Sie im Rahmen pankreas- oder gefäßchirurgischer Eingriffe eine Resektionen und Rekonstruktion der AMS durch?	Ja Nein	100
2	Wie viele pankreaschirurgische Eingriffe führten Sie (in Ihrem Zentrum) in den letzten beiden Jahren durch?	2018 2019	35
3	Wie viele gefäßchirurgische Eingriffe mit Resektion oder Dissektion der AMS führten Sie (in Ihrem Zentrum) in den letzten beiden Jahren durch?	2018 2019	35
4	Wie oft führten Sie eine Revaskularisation oder Dissektion der AMS jährlich durch?	2018 2019	28
5	Wie viele dieser Patienten entwickelten eine neu aufgetretene Diarrhö?	2018 2019	30
6	Wurden die Patienten daraufhin (bez. SMARD-Syndrom) chirurgisch, internistisch oder interdisziplinär behandelt?	Chirurgisch Internistisch Interdisziplinär	22
7	Wie therapier(t)en Sie das SMARD-Syndrom?	Freitext	17
8	Wurde planmäßig ein Follow-up Ihrer Patienten mit SMARD-Syndrom durchgeführt?	Ja Nein	20
9	Wie viele Patienten sprachen auf die Therapie des SMARD-Syndroms an?	Freitext	17
10	Bitte nennen Sie den Anteil an Respondern in Abhängigkeit der Art des Eingriffes:	Pankreaschirurgisch Gefäßchirurgisch	17
11	Wie gehen Sie bei Nonrespondern vor?	Freitext	17

**Antwortrate:** Anzahl der erhaltenen Antworten von der Gesamtzahl der Teilnehmer ( $n = 54$ ) in Prozent  
**AMS** Arteria mesenterica superior, **SMARD** „superior mesenteric artery revascularisation and dissection-associated diarrhea“

Tab. 2 Übersicht der in der selektiven Literaturrecherche ausgewählten Artikel <sup>a</sup>							
Autor	Jahr	Anzahl	Anzahl AMS-Resektion/Dissektion (%)	Chirurgisches Vorgehen (n)	Anzahl symptomatischer Patienten (Diarrhö) (%)	Anzahl therapierefraktärer Patienten (%)	Therapie-vorschlag
Settmacher et al. [17]	2004	1040	7 (1)	Pankreatektomie (5)/Whipple (2) arterielle Rekonstruktion mit Homograft/direkte Rekonstruktion	1 (14)	1 (14)	–
Nimura et al. [11]	2012	101	50 (50)	PD (11)/PPPD (23)/SSPPD (16) + erw. LAD <sup>a</sup>	42 (84)	12 (29)	–
Mizuno et al. [16]	2014	25	5 (20)	„Anterior-approach PD“ + „Hanging“-Manöver	2 (40)	Keine Angabe	+
Inoue et al. [15]	2018	233	158 (68)	„Artery-first approach PD“ + LAD LV3 (117) oder „extended LV3“ <sup>b</sup> (41)	92 (58)	6 (5)	+

**AMS** Arteria mesenterica superior, **Homograft** entweder kryokonservierte Beckenarterie oder AMS, **LAD** Lymphadenektomie, **LV** Level, **erw.** erweitert, **PD** Pankreatoduodenektomie, **PMS** Plexus mesentericus superior, **PPPD** pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie, **SSPPD** subtotale magen(„stomach“)erhaltende Pankreatoduodenektomie, + ja, – nein

<sup>a</sup>In der Tabelle werden die Anzahl der Eingriffe der AMS in Relation zur Gesamtanzahl der Patienten und die Inzidenz einer neu aufgetretenen postoperativen Diarrhö dargestellt. Sofern keine Rekonstruktion aufgeführt ist, wurde keine durchgeführt. Alle aufgeführten Artikel sind Originalarbeiten

<sup>b</sup>Nach der Japan Pancreas Society. General Rules for the Study of Pancreatic Cancer [18]

zahl der eingegangenen Antworten gibt

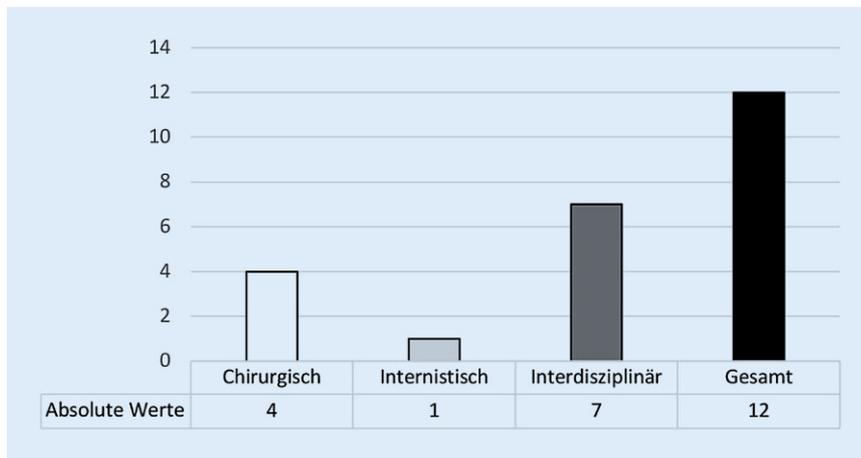
■ Tab. 1.

## Diskussion

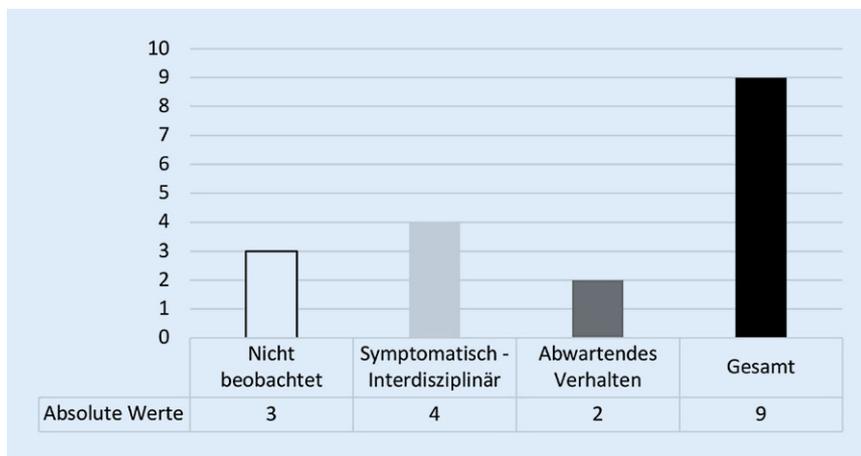
Diese Umfrage stellt die erste Evaluation bezüglich der Inzidenz, Dokumentation und Therapie einer postoperativ neu aufgetretenen Diarrhö nach chirur-

gischen Eingriffen im Bereich der AMS in Deutschland dar. Bisher gibt es keine Hinweise in der aktuellen S3-Leitlinie des Pankreaskarzinoms bzw. der Deutschen Gesellschaft für Ernährung zum Auftreten und zur Therapie einer solchen Diarrhö sowie zur Erfassung der LQ betroffener Patienten [19, 20]. Die Ergebnisse der Umfrage und der SLR zeigen jedoch,

dass eine solche Diarrhö eine durchaus häufige und relevante Komplikation darstellt. Die SLR ergab, dass die Inzidenz einer neu aufgetretenen postoperativen Diarrhö bei etwa 62 % liegt, mit knapp 14 % therapierefraktären Verläufen [11, 15–17]. Die Rücklaufquote des Surveys lässt nur eingeschränkte Aussagen zu, trotzdem spiegeln die erhobenen Zahlen



**Abb. 4** ▲ Überblick über die in die Therapie des SMARD-Syndroms involvierten Fachdisziplinen. SMARD „superior mesenteric artery revascularisation and dissection-associated diarrhea“



**Abb. 5** ▲ Übersicht über die Häufigkeitsverteilung des Vorgehens bei Nonrespondern des SMARD-Syndroms, SMARD „superior mesenteric artery revascularisation and dissection-associated diarrhea“

den Trend wider. Sowohl die Zahlen der PR und MG allgemein als auch die aufgetretenen Fälle mit SMARD-Syndrom haben im Jahr 2019 gegenüber dem Vorjahr leicht zugenommen. Unsere Daten zeigen, dass in den letzten beiden Jahren etwa 44% der Patienten der an der Umfrage beteiligten Zentren nach AMS-RV oder -DIS von einer postoperativen therapierefraktären Diarrhö betroffen waren. Diese Zahlen vergegenwärtigen, dass das SMARD-Syndrom eine Operationsfolge ist, die durchaus in der Klinik beobachtet wird.

Bis heute stellt die chirurgische Resektion die einzig kurative Therapie eines duktales Pankreaskarzinoms (PDAC) dar. Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen kann es zu Infiltrationen des umliegenden Gewebes kommen, was

die Resektabilität stark einschränken kann. Im Rahmen der operativen Exploration sollte bei Verdacht auf eine arterielle Gefäßinfiltration der erste Schritt das sog. „Artery-first“-Manöver (AFM) sein. Dadurch kann sowohl die arterielle Gefäßinfiltration selbst als auch das Ausmaß der erforderlichen Resektion und Rekonstruktion bewertet werden [21, 22]. Dabei sollte besonderer Fokus auf die AMS gelegt werden, deren technische Resektabilität durch verschiedene Herangehensweisen, bevor irreversible Schritte ausgeführt werden, geprüft werden kann. Zunächst unterscheidet man abhängig von der Lage der vermuteten Infiltration beim AFM die Dissektion der peripankreatischen Arterien von der linken oder rechten unteren Mesenterialseite sowie eine in-

frakolische oder suprakolische Richtung [22]. Aus diesem Grund kann die Verwendung der Terminologie des AFM nicht als einzelner chirurgischer Schritt betrachtet werden, sondern als Strategie zur Prüfung der Tumorf infiltration der AMS. Aus technischer Sicht gibt es verschiedene Möglichkeiten für die arterielle Rekonstruktion nach Resektion der AMS, einschließlich direkter Reanastomosierung (End-zu-End bis zu einem Defekt von ca. 1,5 cm), Insertion von Allotransplantaten und Ersatz durch autologe Überbrückung oder Interposition (z. B. Vena saphena) [23, 24]. Das National Comprehensive Cancer Network definiert die Resektabilität je nach betroffenem Gefäß und Ausmaß der Infiltration und rät, ebenso wie die aktuelle S3-Leitlinie, von einer Resektion der AMS ab, wenn mehr als 180° durch den Primärtumor infiltriert sind [19, 25]. Zudem wird aktuell die Dissektion von mehr als 15 Lymphknoten empfohlen [25, 26], unter anderem im Bereich der rechten Hemizirkumferenz der AMS [19].

Die Grenzen der Resektabilität und das Ausmaß der Eingriffe werden zunehmend ausgeweitet [24, 27–31]. Dies liegt zum einen an der zunehmenden Anzahl spezialisierter Zentren, was zur Senkung der Morbidität und Mortalität führt [32], und zum anderen an neuen neoadjuvant-interdisziplinären Therapieansätzen, die auch bei lokal fortgeschrittenen PDAC R0-Resektionen ermöglichen [33, 34]. Demzufolge wird sich die Anzahl der Eingriffe mit zirkulären AMS-Dissektionen und -Revascularisationen in Zukunft mutmaßlich erhöhen, wodurch auch mit steigenden relativen Zahlen von Betroffenen mit SMARD-Syndrom gerechnet werden sollte.

Obwohl das SMARD-Syndrom keine Einschränkung der Prognose bedeutet, sollte bedacht werden, dass eine chronische, eventuell therapierefraktäre Diarrhö ein für die Patienten sehr belastendes Symptom ist und zu einer starken Minderung der LQ führen kann [7–10]. Dies belastet das Arzt-Patienten-Verhältnis, vor allem da eine etablierte Therapie nicht vorliegt.

Grundsätzlich zeigen die Ergebnisse der Umfrage und SLR sowie unsere ei-

Tab. 3 Übersicht der Antworten zu den Fragen 2 bis 4				
Nummer	Frage	2018	2019	p-Wert
2	<i>Anzahl Pankreasresektionen/Jahr</i>			
	Durchschnitt (SD; Range)	47,2 (39,4; 0–120)	49,4 (40,3; 0–120)	–
	Median (IQR)	40 (6–72)	45 (6–76)	0,78
3	<i>Anzahl Gefäßbrevaskularisationen/Jahr</i>			
	Durchschnitt (SD; Range)	5,0 (6,8; 0–30)	5,1 (7,0; 0–30)	–
	Median (IQR)	2 (2–6)	3 (1–6)	0,90
4	<i>Anzahl AMS-Resektion oder Dissektion/Jahr</i>			
	Durchschnitt (SD; Range)	6,8 (12,50; 1–50)	6,9 (12,40; 0–50)	–
	Median (IQR)	2 (2–6)	3 (2–6)	0,83
5	<i>Anzahl Patienten mit neu aufgetretener Diarrhö</i>			
	Durchschnitt (SD; Range)	3,3 (7,7; 0–30)	3,3 (7,7; 0–30)	–
	Median (IQR)	0 (0–4)	0 (0–4)	0,98

Zum Vergleich beider Gruppen wurde der nichtparametrische Test nach *Mann-Whitney-U* zur Untersuchung zweier unabhängiger Stichproben verwendet  
AMS A. mesenterica superior, SD „standard deviation“, IQR „interquartile range“

Tab. 4 Antworten im Kommentarfeld	
Teilnehmer	Antwort
A	Die Resektion erfolgt bei uns nur im absoluten Notfall. Die Dissektion erfolgt beim Pankreaskarzinom nicht zirkulär, sondern nur auf der rechten Hemizirkumferenz
B	Schätzwerte!!
C	Bislang kein eindeutiges SMARD-Syndrom erlebt, meist exokrine Insuffizienz Hauptursache
D	Wir kennen das klinische Problem nicht
E	Bisher kein SMARD-Syndrom realisiert, interessante Fragestellung!
F	Sehr selten, nicht vorhersehbar
G	Alle Zahlen sind Schätzungen aus unserer klinischen Erfahrung
H	Relevantes Problem, bisher auch in unserem Zentrum wahrscheinlich zu wenig im Langzeitverlauf begleitet. Oft natürlich relativ kurzes Follow-up bei ausgeprägten Pankreaskarzinomen (Letalität)

SMARD „superior mesenteric artery revascularisation and dissection-associated diarrhea“

genen Erfahrungen, dass zunächst eine herkömmliche symptomatische Therapie der Diarrhö angebracht ist. Essenziell ist dabei der Volumen- und Elektrolytausgleich. Die in der Literatur angegebene Therapie war zumeist Tanninalbuminat/Aluminiumsilikat bei milden bzw. moderaten Verlaufsformen [15]. Opiumtinktur und Loperamidhydrochlorid wurden in schwereren Fällen eingesetzt [15, 16]. Die Ergebnisse der Umfrage zeigten zudem, dass vor allem Opiate, aber auch Flohsamen und Apfelpektin eingesetzt werden.

Mögliche alternative Therapieansätze werden bisher vor allem in der Therapie der akuten Diarrhö oder des Reizdarmsyndroms eingesetzt. Da die Symptomatik durch dissezierte sympathische Fasern hervorgerufen wird, ist ein neuer Ansatz, die Diarrhö mit Sympathomimetika oder Parasympatholytika zu behandeln. Postsynaptische adrenerge ( $\alpha$  und  $\beta$ ) Rezeptoren entscheiden über die Wirkung auf die Darmmotilität. Es gibt Hinweise, dass  $\beta$ 3- und 2- und  $\alpha$ 1-Agonisten inhibierend auf die glatte Muskulatur des Darmes wirken, ohne dabei durch das ENS beeinflusst zu werden [35]. Ein weiterer Wirkstoff ist der  $\alpha$ 2-Agonist Clonidin, der ebenfalls hemmend auf die Darmmotilität wirkt [36, 37]. Das parasympathische System wirkt am Magen-Darm-Trakt über muskarinerge Acetylcholinrezeptoren M1-3 und führt bei Stimulation zu einer Kontraktion. Hier zeigten selek-

tive M3-Antagonisten wie Zamifenacin positive Ergebnisse, da sie anticholinergische Nebenwirkungen verringern und die Darmmotilität senken [36]. Eine Alternative wären zukünftig eventuell  $\kappa$ -Rezeptor-Agonisten wie Asimadolin oder Eluxadolin, die wie Loperamid zu der Klasse der Opiode gehören und eine eingeschränkte systemische Verfügbarkeit aufweisen [36, 37]. Die Limitation besteht in der Auswahl der Wirkstoffe, da diese möglichst nur peripher wirksam und nicht zentral sedierend sein sollten. Eine weitere Möglichkeit könnte Racecadotril, ein Enkephalinasehemmer, sein [37, 38]. Enkephaline binden an  $\delta$ -Rezeptoren der Enterozyten und bewirken eine direkte Senkung der cAMP-Spiegel, was eine verminderte Sekretion von Wasser zur Folge hat. Durch eine Hemmung der Enkephalinase wird die Wirkdauer der Enkephaline verlängert [36–38]. ■ Tab. 5 gibt einen Überblick über eine mögliche medikamentöse orale Therapie.

Die vorliegende Arbeit hat zu berücksichtigende Limitationen. Zum einen ist die Rücklaufquote mit knapp 34% relativ gering. Zum anderen erfolgte bedingt durch die anonyme Umfrage kein strukturiertes Follow-up mit Erinnerungsnachrichten, was die Rücklaufquote mutmaßlich erhöht hätte. Zudem erfolgte die Befragung rein deskriptiv mit der Folge inhärenter Ungenauigkeiten. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse der Umfrage und deren ab-

schließende Aussagekraft in Bezug auf die Inzidenz des SMARD-Syndroms als vorläufiger Schätzwert zu betrachten. Die in der SLR berücksichtigten Quellen beschreiben lediglich eine neu aufgetretene postoperative Diarrhö (62%). Das SMARD-Syndrom wurde bis heute nicht klar definiert. Aus diesem Grund kann abschließend keine eindeutige Aussage getroffen werden, ob es sich bei den Daten aus der SLR um ein SMARD-Syndrom handelt oder um lediglich eine passagere oder durch eine exokrine PI bedingte Diarrhö. Dennoch spiegelt die SLR die Häufigkeit dieser bis dato mutmaßlich unterschätzten Komplikation wider.

Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein SMARD-Syndrom postoperativ auftritt, lässt sich präoperativ bislang nicht abschätzen. Ebenso ist der Verlauf eines SMARD-Syndroms individuell verschieden. In Einzelfällen kann wegen Therapierefraktärität eine deutliche Einschränkung der LQ bestehen bleiben. Hier ist eine umfassende integrative Therapie für den Erhalt der LQ wichtig. Als problematisch sehen wir die bisher noch wenig

Tab. 5 Mögliche medikamentöse orale Therapie

Präparat	Basiseinheit	Applikationszeitpunkt	Dosierung/Tag	Hinweis
<i>Flohsamen</i>				
©Mucofalk (Dr. Falk Pharma GmbH, Freiburg, Deutschland)	1 Btl. = 5 g	1 Btl. ca. 30 min vor der Mahlzeit	Sukzessive steigern bis max. 2-2-2	Max. Effekt zum Teil erst nach ca. 2–3 Tagen; keine Kombination der Präparate
©Agiocur (MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Bad Homburg, Deutschland)	1 Messlöffel ~ 5 g Granulat	1 Messlöffel ca. 30 min vor der Mahlzeit	Sukzessive steigern bis max. 2-2-2	
©Metamucil (Procter & Gamble Service GmbH, Schwalbach am Taunus, Deutschland)	1 Btl. = 5,8 g	1 Btl. ca. 30 min vor der Mahlzeit	Sukzessive steigern bis max. 2-2-2	
<i>Opiate</i>				
Loperamid sublingual	2 mg	Initial 2 Schmelztabletten, dann nach jedem ungeformtem Stuhl	Sukzessive steigern bis max. 2-2-2	Keine Kombination der Präparate und ggf. weiter titrierend
Tinctura opii	0,9 mg	Initial 0,9 mg, dann nach jedem ungeformtem Stuhl	Sukzessive steigern	
<i>Elektrolyte</i>				
©Elotrans (STADA Consumer Health Deutschland GmbH, Bad Vilbel, Deutschland)	1 Btl	1–2 Btl. nach jedem Stuhlgang	Sukzessive steigern je nach Bedarf	–

Btl. Beutel, SMARD „superior mesenteric artery revascularisation and dissection-associated diarrhea“

dokumentierte Anzahl an Patienten mit SMARD-Syndrom, da dadurch klinische Studien erheblich erschwert werden und der Langzeitverlauf schwer beurteilbar ist. Prospektive Studien zur Erfassung der Inzidenz des SMARD-Syndroms, dessen Therapiemöglichkeiten und die damit verbundene Verbesserung der LQ sollten folgen. Insbesondere sehen wir es als sinnvoll an, ein Register zu etablieren bzw. das Syndrom in bestehenden Registern (z. B. der Fachgesellschaft) zu berücksichtigen.

## Fazit für die Praxis

- Das SMARD („Superior Mesenteric Artery Revascularisation and Dissection-associated diarrhea“)-Syndrom ist ein häufiges und relevantes Krankheitsbild nach Revaskularisation oder Dissektion der A. mesenterica superior bei Pankreasresektionen oder mesenterialen Gefäßeingriffen und kann zu deutlicher Einschränkung der Lebensqualität (LQ) führen.
- Es ist wichtig, das Krankheitsbild zu erkennen und der Schwere der Symptomatik entsprechend zu therapieren, um einer Minderung der LQ entgegenzuwirken. Dabei spielen vor allem Ernährungsberatung, Volumen- und Elektrolytausgleich und

## eine medikamentöse Therapie der Diarrhö eine Rolle.

- Neuere Therapieansätze sollten in der Praxis v. a. bei therapierefraktären Verläufen erprobt werden.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Felix Rückert**  
Chirurgische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg  
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68167 Mannheim, Deutschland  
felix.rueckert@umm.de

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** P. Téoule, K. Tombers, M. Rahbari, F. Sandra-Petrescu, M. Keese, N. N. Rahbari, C. Reißfelder und F. Rückert geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsge-

mäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

1. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology—12th Edition. <https://www.elsevier.com/books/guyton-and-hall-textbook-of-medical-physiology/hall/978-0-8089-2400-5>. Zugegriffen: 26. März 2020
2. Sharov VA (1974) Anatomy of the superior mesenteric plexus and of the nerves of the small intestine in man. *Arkh Anat Gistol Embriol* 67:106–110
3. Gershon MD (2010) Developmental determinants of the independence and complexity of the enteric nervous system. *Trends Neurosci* 33:446–456. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.06.002>
4. Kunze WA, Furness JB (1999) The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu Rev Physiol* 61:117–142. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.61.1.117>
5. Thorsen Y, Stimec B, Andersen SN, Lindstrom JC, Pfeffer F, Oresland T, Ignjatovic D, RCC study group (2016) Bowel function and quality of life after superior mesenteric nerve plexus

- transection in right colectomy with D3 extended mesenterectomy. *Tech Coloproctol* 20:445–453. <https://doi.org/10.1007/s10151-016-1466-y>
6. Nagakawa T, Ueno K, Ohta T, Kayahara M, Yagi M, Sanada H, Tawara T, Miyazaki I (1995) Evaluation of long-term survivors after pancreatoduodenectomy for pancreatoduodenal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 42:117–122
  7. Rashid L, Velanovich V (2012) Symptomatic change and gastrointestinal quality of life after pancreatotomy. *HPB* 14:9–13. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00396.x>
  8. Laitinen I, Sand J, Peromaa P, Nordback I, Laukkarinen J (2017) Quality of life in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing pancreatoduodenectomy. *Pancreatol* 17:445–450. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.02.013>
  9. Watanabe Y, Ohtsuka T, Matsunaga T, Kimura H, Tamura K, Ideno N, Aso T, Miyasaka Y, Ueda J, Takahata S et al (2015) Long-term outcomes after total pancreatotomy: special reference to survivors' living conditions and quality of life. *World J Surg* 39:1231–1239. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-2948-1>
  10. van Dijk SM, Heerkens HD, Tseng DSJ, Intven M, Molenaar IQ, van Santvoort HC (2018) Systematic review on the impact of pancreatoduodenectomy on quality of life in patients with pancreatic cancer. *HPB* 20:204–215. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.11.002>
  11. Nimura Y, Nagino M, Takao S, Takada T, Miyazaki K, Kawarada Y, Miyagawa S, Yamaguchi A, Ishiyama S, Takeda Y et al (2012) Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19:230–241. <https://doi.org/10.1007/s00534-011-0466-6>
  12. Kimura W (2008) Strategies for the treatment of invasive ductal carcinoma of the pancreas and how to achieve zero mortality for pancreatoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15:270–277. <https://doi.org/10.1007/s00534-007-1305-7>
  13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG (2009) PRISMA group preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 6:e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
  14. WHO Diarrhoea. <http://www.who.int/topics/diarrhoea/en/>. Zugegriffen: 25. Juni 2020
  15. Inoue Y, Saiura A, Oba A, Kawakatsu S, Ono Y, Sato T, Mise Y, Ishizawa T, Takahashi Y, Ito H (2019) Optimal extent of superior mesenteric artery dissection during pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer: balancing surgical and oncological safety. *J Gastrointest Surg* 23:1373–1383. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3995-3>
  16. Mizuno S, Isaji S, Tanemura A, Kishiwada M, Murata Y, Azumi Y, Kuriyama N, Usui M, Sakurai H, Tabata M (2014) Anterior approach to the superior mesenteric artery by using nerve plexus hanging maneuver for borderline resectable pancreatic head carcinoma. *J Gastrointest Surg* 18:1209–1215. <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2495-3>
  17. Settmacher U, Langrehr JM, Husmann I, Eisele R, Bahra M, Heise M, Neuhaus P (2004) Reconstruction of visceral arteries with homografts in excision of the pancreas. *Chirurg* 75:1199–1206. <https://doi.org/10.1007/s00104-004-0899-4>
  18. Isaji S (2017) Revised 7th edition of the General Rules for the Study of Pancreatic Cancer by Japan Pancreas Society. Revised concepts and updated points. *Nippon Shokakibyō Gakkai zasshi* 114(4):617–626. <https://doi.org/10.11405/nisshoshi.114.617>
  19. Seufferlein T, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, Fietkau R, Follmann M, Friess H, Galle P et al (2013) S3-guideline exocrine pancreatic cancer. *Z Gastroenterol* 51:1395–1440. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1356220>
  20. Hauner H, Beyer-Reiners E, Bischoff G, Breidenassel C, Ferschke M, Gebhardt A, Holzapfel C, Lambeck A, Meteling-Eeken M, Paul C et al (2019) Leitfaden Ernährungstherapie in Klinik und Praxis (LEKuP). *Aktuell Ernährungsmed* 44:384–419. <https://doi.org/10.1055/a-1030-5207>
  21. Weitz J, Rahbari N, Koch M, Büchler MW (2010) The „artery first“ approach for resection of pancreatic head cancer. *J Am Coll Surg* 210:e1–e4. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2009.10.019>
  22. Sanjay P, Takaori K, Govil S, Shrikhande SV, Windsor JA (2012) „artery-first“ approaches to pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 99:1027–1035. <https://doi.org/10.1002/bjs.8763>
  23. Hackert T, Weitz J, Büchler MW (2014) Splenic artery use for arterial reconstruction in pancreatic surgery. *Langenbecks Arch Surg* 399:667–671. <https://doi.org/10.1007/s00423-014-1200-z>
  24. Klaißer U, Mihaljević A, Hackert T (2019) Radical pancreatic cancer surgery—with arterial resection. *Transl Gastroenterol Hepatol* 4:8. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.01.07>
  25. Tol JAMG, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi A, Adham M, Andrén-Sandberg A, Asbun HJ, Bockhorn M, Büchler MW et al (2014) Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the international study group on pancreatic surgery (ISGPS). *Surgery* 156:591–600. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.06.016>
  26. Pedrazzoli S (2015) Extent of lymphadenectomy to associate with pancreatoduodenectomy in patients with pancreatic head cancer for better tumor staging. *Cancer Treat Rev* 41:577–587. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.04.013>
  27. Hackert T, Büchler MW, Werner J (2009) Surgical options in the management of pancreatic cancer. *Minerva Chir* 64:465–476
  28. Hackert T, Tjaden C, Büchler MW (2014) Developments in pancreatic surgery during the past ten years. *Zentralbl Chir* 139:292–300. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1328181>
  29. Hartwig W, Gluth A, Hinz U, Koliogiannis D, Strobel O, Hackert T, Werner J, Büchler MW (2016) Outcomes after extended pancreatotomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg* 103:1683–1694. <https://doi.org/10.1002/bjs.10221>
  30. Jegatheeswaran S, Baltatzis M, Jamdar S, Siriwardena AK (2017) Superior mesenteric artery (SMA) resection during pancreatotomy for malignant disease of the pancreas: a systematic review. *HPB* 19:483–490. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.02.437>
  31. Lambert A, Schwarz L, Borbath I, Henry A, Van Laethem J-L, Malka D, Ducreux M, Conroy T (2019) An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. <https://doi.org/10.1177/1758835919875568>
  32. Krautz C, Nimptsch U, Weber GF, Mansky T, Grützmann R (2018) Effect of hospital volume on in-hospital morbidity and mortality following pancreatic surgery in Germany. *Ann Surg* 267:411–417. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002248>
  33. Pan L, Fang J, Tong C, Chen M, Zhang B, Juengpanich S, Wang Y, Cai X (2019) Survival benefits of neoadjuvant chemo(radio)therapy versus surgery first in patients with Resectable or borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 18:1. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1767-5>
  34. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J (2010) Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 7:e1000267. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000267>
  35. Seiler R, Rickenbacher A, Shaw S, Balsiger BM (2005) Alpha- and beta-adrenergic receptor mechanisms in spontaneous contractile activity of rat ileal longitudinal smooth muscle. *J Gastrointest Surg* 9:227–235. <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2004.05.012>
  36. Camilleri M, Andresen V (2009) Current and novel therapeutic options for irritable bowel syndrome management. *Dig Liver Dis* 41:854–862. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.07.009>
  37. Schiller LR (2017) Antidiarrheal drug therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 19:18. <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0557-x>
  38. Kent AJ, Banks MR (2010) Pharmacological Management of Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 39:495–507. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.08.003>