

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

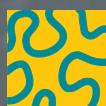
Sonderdruck aus
J Gastroenterol Hepatol Erkr 2008; 6 (1): 28–33

Optimales Management der exokrinen Pankreasinsuffizienz

P. Layer, J.-L. Frossard,
M. Ledochowski, Ch. Beglinger,
P. D. Hardt, H. Hammer

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at



Austrian Society
for Surgical Oncology

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

Member of the



www.kup.at/gastroenterologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Optimales Management der exokrinen Pankreasinsuffizienz

P. Layer, J.-L. Frossard, M. Ledochowski, Ch. Beglinger, P. D. Hardt, H. Hammer

Expertenaustausch über Pathogenese, Diagnostik und Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz (EPI) unter Berücksichtigung spezieller Subgruppen.

Nach dem positiven Feedback auf das erste Kreon® Advisory Board Meeting im Oktober 2006 in Berlin wurde exakt ein Jahr später, im Oktober 2007, in Wien das zweite derartige Expertentreffen anberaumt. Ziel war es, die aktuellen Daten zur exokrinen Pankreasinsuffizienz auf Opinion-Leader-Ebene zu besprechen und weiters die aktuellen praktischen Erfahrungen, die im deutschsprachigen Raum zu dem Thema gesammelt wurden, zusammenzutragen. Primärer Nutzen dieses Austausches soll es sein, die tägliche Arbeit der niedergelassenen Ärzte – in erster Linie der Gastroenterologen und Hausärzte – zu unterstützen und ihnen die aktuellen Erkenntnisse in praxisrelevanter Weise näher zu bringen.

■ Pathogenese der EPI

Bei chronischer Pankreasentzündung kommt es im Verlaufe vieler Jahre allmählich zur Zerstörung des Parenchyms und zunehmender exokriner Insuffizienz. Die Verdauungskapazität intraluminaler Pankreasenzyme wird im Wesentlichen von Menge und Zusammensetzung der Sekretion, ihrer dosisabhängigen Regulation, der zeitlichen Verfügbarkeit im Darm-lumen sowie der Koordination mit der Motilität determiniert. Klinische Symptome einer EPI manifestieren sich erst spät.

„Eine Steatorrhoe entwickelt sich erst, wenn die Lipasesekretion bereits um mindestens 90 % gesunken ist. Dies ist in der Regel erst bei einer parenchymalen Destruktion von 60–90 % der Fall“, betonte **Univ.-Prof. Dr. Peter Layer**, Direktor der Medizinischen Klinik, Israelitisches Krankenhaus, Hamburg.

Um Steatorrhoe zu verhindern, ist ein minimaler postprandialer Lipase-Fluss im duodenalen Lumen von mindestens 200–400 IU/min erforderlich. Dies entspricht einem Bedarf von 25.000–50.000 IU Lipase innerhalb von 120 Minuten nach einer Mahlzeit [1, 2]. Bei Vorliegen einer EPI ist daher eine adäquate Substitution von Pankreasenzymen erforderlich. Das Hauptaugenmerk sollte aus mehreren Gründen auf die Lipase gerichtet sein:

1. Die Sekretion sinkt bei Lipase rascher als bei anderen Pankreasenzymen [3].
2. Der Organismus besitzt keine effizienten endogenen Substitutionssysteme für die Fettverdauung [3].
3. Lipase wird rascher als andere Pankreasenzyme proteolytisch abgebaut. So erreichen mehr als 35 % der Amylase und rund 20 % des Trypsins das Ileum, aber nur weniger als 5 % der Lipase [4].
4. Ein forcierter Lipase-Abbau erfolgt bei pH-Werten ≤ 4 . Dieses stark saure Milieu liegt bei chronischer Pankreatitis in der postprandialen Spätphase besonders häufig vor,

weil neben dem Enzym- auch der Bikarbonat-Output reduziert ist und die Magensäure intraduodenal nicht adäquat neutralisiert werden kann. Zum Vergleich: Unter physiologischen Bedingungen herrschen im Duodenum pH-Werte = 5–6 vor [3, 5].

5. Bei EPI unterschreitet somit in erster Instanz das Lipase-Angebot im Duodenum den tatsächlichen Bedarf. Durch eine hohe Dosierung von 25.000–50.000 U Lipase pro Mahlzeit kann die physiologische Fettverdauung weitgehend imitiert werden.

Postprandial ist bei chronischer Pankreatitis bzw. EPI parallel zur verminderten Enzymsekretion die gastrointestinale Funktion multifaktoriell beeinträchtigt: Magenentleerung und intestinaler Transit sind beschleunigt, die Koordination mit der Motilität ist beeinträchtigt oder gänzlich unterbrochen, die Verdauungseffizienz vermindert, die Malabsorption erhöht. Daraus resultiert die volle EPI-Symptomatik mit Unbehagen, Schmerzen, Krämpfen, Blähungsgefühl, Durchfall und Flatulenz mit gesamter Verschlechterung der Lebensqualität. Differenzialdiagnostisch ist bei diesem Beschwerdebild die Abklärung von funktioneller Dyspepsie sowie IBS erforderlich [1, 2].

■ Diagnostik der EPI

Zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion stehen direkte und indirekte Tests sowie Serumtests mit unterschiedlich hoher Sensitivität zur Verfügung (Abb. 1).

Direkte Pankreasfunktionstests

Als bester direkter Test gilt der Sekretin-Test, gefolgt vom Cholezystokinin- (CCK-) Test. Ein kombinierter Sekretin-CCK-Test könnte die Ergebnisgenauigkeit weiter optimieren. „Direkte Tests liefern die genauesten Ergebnisse mit hoher Sensitivität und Spezifität und gelten daher als Goldstandard insbesondere in der Diagnostik früher EPI-Stadien“, erklärte **PD Dr. Jean-Louis Frossard**, Abteilung für Gastroenterologie, Universitätsspital Genf. Die Ergebnisse korrelieren in 75 % mit jenen einer Ultraschall-Untersuchung. Nachteile der direkten Tests: Sie erfordern eine Duodenal-Intubation, sind aufwändig, teuer und werden nur in wenigen Zentren durchgeführt.

Indirekte Pankreasfunktionstests

Mithilfe indirekter Tests werden die Konsequenzen der exokrinen Insuffizienz (Maldigestion) gemessen. Sie sind einfacher, leichter durchführbar und kostengünstiger, allerdings weniger sensitiv als direkte Tests und daher nur zur Diagnose fortgeschrittener CP-Stadien hilfreich. Indiziert ist ihr Einsatz besonders bei nachgewiesener CP zur Verlaufs- und Therapiekontrolle (Dosisoptimierung) (Tab. 1).

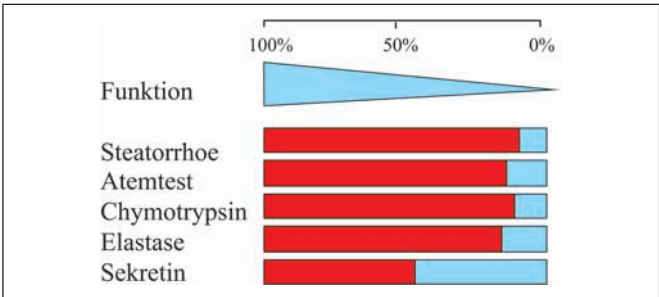


Abbildung 1: Sensitivität der exokrinen Pankreas-Tests (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus: Frossard JL, Nicolet T. Chronische Pankreatitis und Pankreasinsuffizienz. Schweiz Med Forum 2007; 7: 75–80).

Stuhltests

Der Steatorrhoe-Nachweis mittels Sudan-Blau-Färbung in Stuhlsammelproben (3 Tage bei täglicher Aufnahme von 100 Gramm Butter) ist zwar ein vom Prinzip her einfacher, aber von den Patienten wenig tolerierter Test.

Anwenderfreundlicher ist die Messung von Chymotrypsin oder Elastase in den Faeces. Chymotrypsin ist ein instabiles Enzym, dessen Aktivität (niedriger Cut-off: 3 U/g Faeces) gemessen wird. Größere Bedeutung besitzt der Elastase-Test, weil dieses Enzym stabil ist und eine quantitative Stuhlfett-Bestimmung erlaubt (Cut-off: 200 Mikrogramm/g Faeces). Die Sensitivität

Tabelle 1: Indikationen für Pankreas-Funktions-Tests

Nutzlos	Potenziell sinnvoll	Sinnvoll
• Fortgeschrittene CP	• Frühe CP • Milde oder moderate CP	• Funktions-Staging bei bekannt fortgeschrittener CP • Steatorrhoe • Gewichtsverlust • Messung des Ansprechens auf Enzyme (Dosiskontrolle)

liegt bei 100 % für kalzifizierende Pankreatitiden und bei 77–100 % für moderate Stadien. Keine Aussagekraft besitzt der Test bei minimalen dukulären Veränderungen [6].

Harntest

Der Pankreolauryl-Test beruht auf Verabreichung von Fluorescein-Dilaurat mit dem Frühstück und der nachfolgenden Messung des Fluorescein-Spiegels im Harn, der mit der Quantität des Pankreassaftes korreliert. Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit dieser Methode vor.

Atemtests

Isotop-Atemtests – in erster Linie auf Basis des in Mais, Rohrzucker, Hirse und Amarant angereicherten stabilen Kohlenstoff-Isotops C¹³ – ermöglichen keine Diagnose über eine spezifi-

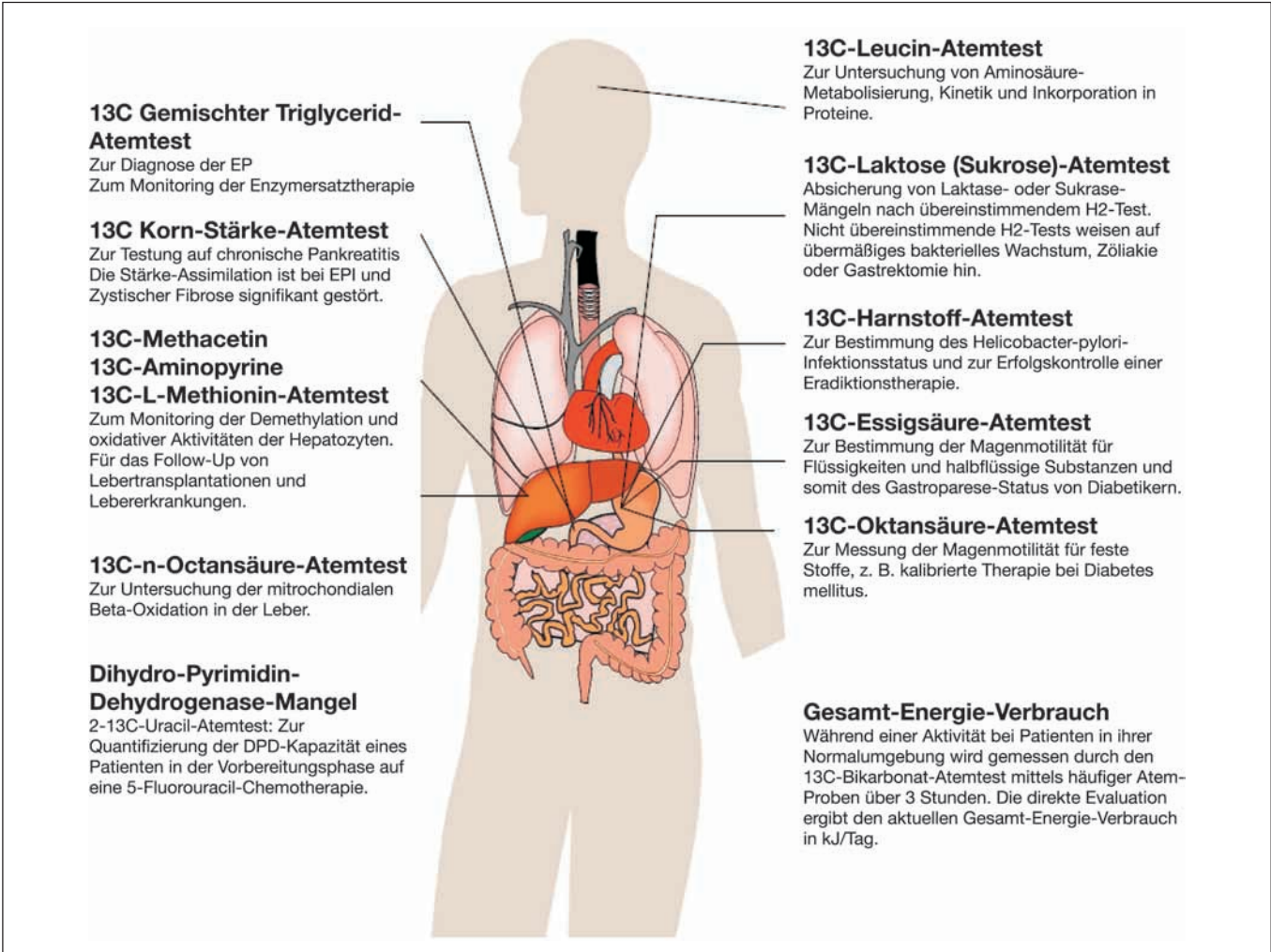


Abbildung 2: Atemtests – Einblick in die metabolische Aktivität einzelner Organe (Quelle: IRIS-13C-Atemtestsystem von Wagner Analysen Technik GmbH Bremen, Abdruck mit freundlicher Genehmigung)

Tabelle 2: 13C-Atemtest-Substrate für die Pankreasfunktion

Tests für Lipaseaktivität und Fettsäuremetabolismus:

- Gemischte 13C-Triglycerid-Atemtests
- 1,3-Distearyl-2-[1-13C]oktanoylglycerin-gemischter-13C-Triglycerid-Atemtest
- [U-13C]-Hiolein-Atemtest
- [U-13C]-Triglycerid-Atemtest mit natürlichem Maisöl
- [1-13C]-Trilinolein-Atemtest
- [1-13C]-Trioctanon-Atemtest
- [1,1,1-13C3]-Glycerol-Trioat-Atemtest
- [1,1,1-13C3]-Glycerol-Tripalmitinsäure-Atemtest
- Cholesteryl-[13C]-Oktansäure-Atemtest
- [1-13C]-Ölsäure-Atemtest
- [1-13C]-Palmitinsäure-Atemtest

Tests für Amylase- und Sukrase-Aktivität

- 13C-Kornstärke-Atemtest
- 13C-Zuckerrohr- (nicht Zuckerrübe) Atemtest

Tests für Protease-Aktivität

- 13C-Protein-Atemtest
- 13C-Dipeptid [Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-13C]-Alanin]

sche Dysfunktion, geben jedoch Einblick in die metabolische Aktivität einzelner Organe (Abb. 2).

Nach oraler Stärke-Aufnahme wird der C¹³-Gehalt in der Ausatemluft von Organfunktionen vielfältig beeinflusst: von Speichelfunktion, Magenentleerung, biliärer Emulgierung, pankreatischer Verdauung, duodenaler Absorption, portalem und hepatalem Venenfluss, Leberfunktion, metabolischer (enzymatischer) Aktivität, Atemfunktion und bakterieller Fermentation.

„Die Pankreasfunktion kann mithilfe verschiedener C¹³-Test-Substrate evaluiert werden“, erläuterte **Univ.-Doz. Dr. Maximilian Ledochowski**, Vorstand Abteilung Ernährungsmedizin, Univ.-Klinik Innsbruck, Forschungsstelle Atemgasanalytik, Österreichische Akademie der Wissenschaften (Tab. 2).

Zur Messung von Lipase-Aktivität und Fettsäuremetabolismus stehen in erster Linie gemischte C¹³-Triglycerid-Atemtests zur Verfügung, am gebräuchlichsten ist der 1,3-Distearyl-2-[1-13C]-oktanoylglycerin-gemischte ¹³C-Triglycerid-Atemtest. An Bedeutung gewinnt zunehmend der [U-¹³C]-Hiolein-Atemtest. Auch die Amylase- und Sukrase-Aktivität sowie die Protease-Aktivität können mithilfe spezieller Atemtests gemessen werden.

Nachteile der Atemtests sind derzeit ihre Kostspieligkeit und der Mangel an einheitlicher Standardisierung, wodurch die in verschiedenen Zentren gemessenen Werte nach wie vor nicht vergleichbar sind. Die internationale Gesellschaft für Atemforschung arbeitet gegenwärtig an der Standardisierung von Atemtests.

■ Diabetes und EPI

Über mögliche pathophysiologische Zusammenhänge zwischen endokriner und exokriner Pankreasinsuffizienz existiert eine Reihe unterschiedlicher Hypothesen:

1. Imbalance von stimulatorischen und inhibitorischen Insel-Hormonen (insulär-acinäre Achse).
2. Komplikationen von Diabetes mellitus (Angiopathie, Neuropathie, Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, wiederholte Azidose-Episoden).

3. Gleichzeitige Schädigung von exokriner und endokriner Gewebe, z. B. durch autoimmune Prozesse oder Virusinfektionen.

Fest steht, dass Insulin nicht nur den Glukosestoffwechsel kontrolliert, sondern auch auf das exokrine Pankreasgewebe positiv einwirkt. Hingegen inhibieren Glukagon, Somatostatin und pankreatische Polypeptide die exokrine Pankreassekretion. Daher sollte bei jedem Patienten mit EPI bzw. Diabetes bei entsprechendem Beschwerdebild abgeklärt werden, ob EPI und Diabetes nebeneinander vorliegen.

Prävalenz von EPI bei Diabetes mellitus

„Die Pankreasfunktion sollte immer dann überprüft werden, wenn der Verdacht auf eine chronische Pankreatitis vorliegt und bildgebende Untersuchungen normale oder widersprüchliche Ergebnisse erbracht haben“, stellte **Univ.-Prof. Dr. Christoph Beglinger**, Abteilung für Gastroenterologie, Departement Innere Medizin, Universitätsspital Basel, fest. Indikationen für Pankreasfunktionstests sind:

- Charakterisierung der Pankreasfunktion bei vermuteter Pankreaserkrankung
- Differenzialdiagnose bei Malabsorption
- Überprüfung der Wirksamkeit einer Pankreas-Enzyersatz-Therapie

Tabelle 3 zeigt die in direkten Pankreasfunktionstests erhobenen Prävalenzzahlen von EPI bei Diabetes mellitus, Tabelle 4 die Ergebnisse indirekter Tests. Die Resultate liegen auf vergleichbaren Niveaus und suggerieren eine hohe Prävalenz von EPI bei Diabetes. Auf Grund dieser Daten liegt bei etwa 35% der Typ-2-Diabetiker und 50% (40–80) der Typ-1-Diabetiker gleichzeitig eine EPI vor. Diese Daten decken sich auch mit der Prävalenz morphologischer Veränderungen von bis zu 40% [7].

Im Gegensatz dazu stehen die Resultate eines Langzeit-Follow-ups bei Typ-1-Diabetikern: Nach 11 Jahren zeigen nur wenige Patienten eine milde EPI, diese scheint bereits in einem frühen Diabetes-Stadium aufzutreten und nicht zu progredieren [8]. Diese Ergebnisse suggerieren, dass eine EPI bei diesen Patienten von geringer klinischer Relevanz ist.

■ Pankreatintherapie bei Diabetes und EPI

Die Daten belegen, dass die pankreatische Dysfunktion bei Typ-1-, aber auch Typ-2-Diabetes ein häufiges Phänomen ist. „Darüber hinaus dürfte auch der sogenannte pankreatische Diabetes – der kürzlich von den Diabetes-Gesellschaften in Deutschland und den USA als Typ-3c-Diabetes bezeichnet wurde – wesentlich häufiger auftreten als ursprünglich angenommen“, ergänzte **PD Dr. Philip D. Hardt**, Justus Liebig Universitätskrankenhaus Gießen. So ergab eine Reklassifikation von 2.000 Diabetikern, dass der Anteil an Typ-3c-Diabetes bei immerhin 8 % lag. „Aufgrund dieser hohen Prävalenz wurde eine deutsche Multicenter-Studie mit 101 Diabetikern (71 Typ 2, 30 Typ 1) mit pathologisch niedrigen fäkalen Elastase-1-Konzentrationen < 100 Mikrogramm/g durchgeführt“, so

Tabelle 3: Prävalenz der exokrinen Pankreasinsuffizienz – Ergebnisse direkter Tests

Autor	Jahr	Patienten (n)	Methode	Ergebnisse
Pollard H et al.	1943	13	Sekretin plus Cholezystokinin	62 % Reduktion
Chey WY et al.	1963	50 (13 Typ 1)	Sekretin plus Cholezystokinin	Niedriger Amylase-Output: bei Diabetes 36 %, bei juvenilem Diabetes 77 %
Vacca JB et al.	1964	55	Sekretin, Stuhlfett	73 % abnormal; Korrelation mit Alter, keine Korrelation mit Stuhlfett
Frier BM et al.	1976	20 Typ 1 17 Typ 2 213 Kontrollen	Sekretin plus Cholezystokinin	EPI: 80 % IDDM; Korrelation mit Dauer
Harano Y et al.	1978	4 Typ 1 53 Typ 2 18 Kontrollen	Sekretin plus Cholezystokinin	Diabetes: 69 % mangelhafter Enzym-Output
Lankisch PG et al.	1982	53 Typ 1	Sekretin plus Cholezystokinin	Diabetes: 43 % verminderte Funktion
Bretzke G et al.	1984	60 Typ 2	Sekretin plus Cholezystokinin	Diabetes 27 %, „milde EPI“
El Nehwihi H et al.	1988	10 Typ 2 mit Neuropathie	Sekretin plus Cholezystokinin	Enzym- und Bikarbonat-Reduktion
Semakula C	1996	307 Typ 1 303 Zwillinge 207 Kontrollen	Serum-Amylase und -Lipase	Reduzierte Enzyme bei 18 % der Diabetiker, 6 % Zwillinge und 2 % Kontrollen

Tabelle 4: Prävalenz der exokrinen Pankreasinsuffizienz – Ergebnisse indirekter Tests

Autor	Jahr	Patienten (n)	Methode	Ergebnisse
Hardt P et al.	1999	128 Typ 1 und 2	Chymotrypsin Elastase 1	45 % beeinträchtigt 46 % < 200 µg/g
Hardt P et al.	2000	39 Typ 1 77 Typ 2	Elastase 1	74 % < 200 µg/g 36 %
Icks et al.	2001	112 Typ 1	Elastase 1	54,5 % < 200 µg/g
Rathmann et al.	2001	544 Typ 2	Elastase 1	30,3 % < 200 µg/g
Hardt et al.	2003	323 Typ 1 697 Typ 2	Elastase 1	51 % < 200 µg/g 35 % < 200 µg/g
Nunes et al.	2003	42 Typ 1 und 2	Elastase 1	36 % < 200 µg/g
Yilmaztepe et al.	2005	32 Typ 2	Elastase 1	28 % < 200 µg/g
Cavalot et al.	2006	66 Typ 1	Elastase 1	26 % < 200 µg/g

Hardt. Bei 60 % der Patienten lag eine unphysiologisch geringe Fettverdauung (> 7 g Fettexkretion/Tag) vor [9]. Mittlerweile konnte eine Korrelation zwischen Fettexkretion und Elastase-1-Werten nachgewiesen werden [10]. **Fazit:** Steatorrhoe kommt bei Patienten mit Diabetes mellitus plus EPI häufig vor. Auf eine Reihe resultierender Fragen wurden in Studien bereits klare Antworten gefunden:

- 1) *Zeigen Diabetes-Patienten klinische Symptome und korrelieren diese mit dem Schweregrad der Steatorrhoe?*
In der erwähnten deutschen Multicenter-Studie zeigte sich bei hoher Fettexkretion eine nur leichte Zunahme der Stuhlzahl/Tag, aber ein unerwartet hoher Anteil an abnormaler Stuhlkonsistenz sowie ein erhöhtes Auftreten von Meteorismus. Die Fettexkretion hatte keinen Einfluss auf das Vorkommen von Bauchschmerzen. **Fazit:** Zwischen dem Schweregrad der Steatorrhoe und der Manifestation klinischer Symptome besteht ein Zusammenhang.
- 2) *Kann Steatorrhoe bei Diabetes mellitus mit Enzyersatz-Therapie behandelt werden?*
Eine Subgruppe mit 29 Patienten erhielt für die Dauer einer Woche Pankreatin oder Placebo. Das Ergebnis bestätigt, dass Steatorrhoe bei Diabetes-Patienten mit EPI durch Enzyersatz-Therapie nebenwirkungsfrei und sicher behandelbar ist. Der fäkale Fettanteil konnte deutlich gesenkt werden. **Fazit:** Die Symptomverbesserung war messbar,

aber nicht signifikant – vermutlich aufgrund der kleinen Studienpopulation.

- 3) *Zeigen Diabetes-Patienten qualitative Malnutrition (Mangel an fettlöslichen Nahrungsbestandteilen, z. B. Vitamin D)?*
In einer kanadischen Multicenter-Studie erhielten 80 Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes und fäkaler Elastase 1 < 100 Mikrogramm über einen Zeitraum von 16 Wochen Pankreatin oder Placebo [11]. **Fazit:** Im gesamten Untersuchungszeitraum blieben die Werte fettlöslicher Vitamine im Normbereich.
- 4) *Hat Fett-Maldigestion Auswirkungen auf den Glukose-Metabolismus?*
In mehreren Studien konnte bei insulinbehandelten Patienten mit Diabetes und EPI durch Enzyersatz-Therapie kein offensichtlicher Vorteil, aber auch kein negativer Effekt auf die Kontrolle des Glukose-Metabolismus (gemessen am HbA1c) beobachtet werden.
Inkretine (z. B. GLP-1 und GIP) werden nach oraler Nahrungszufuhr reaktiv von Darmzellen sezerniert. Sie erhöhen die Betazell-Insulin-Sekretion nach oraler Nahrungsaufnahme deutlich stärker als nach intravenöser Glukosezufuhr. Dieses als Inkretineffekt bezeichnete Phänomen spielt bei Diabetikern mit EPI und erhaltener Betazell-Funktion eine wichtige Rolle.

Da EPI mit gestörten Verdauungsfunktionen einhergeht, wird auch die Qualität des Inkretin-Effektes beeinträchtigt. So ist bei Patienten mit Steatorrhoe die GIP-Antwort nach Nahrungsaufnahme reduziert. Substitution von Pankreasenzymen verbessert Verdauung und GIP-Sekretion, Insulin-Response und Glukose-Toleranz. Darüber hinaus führt GLP-1 zu einer Hinaufregulation von Betazellmasse sowie Proliferation und reduziert die Betazellapoptose [12]. Diese Effekte können auch bei Patienten mit Steatorrhoe verstärkt werden. **Fazit:** Exokrine Pankreasinsuffizienz kann den Glukose-Metabolismus in manchen Fällen von Diabetes mellitus beeinflussen. Weitere Studien zur Klärung von Detailfragen sind erforderlich.

5) Soll Steatorrhoe bei Diabetes mellitus mit Enzyersatz-Therapie behandelt werden?

Derzeit existieren keine generellen Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, EPI und Steatorrhoe mit Enzyersatz-Therapie. Diese sollte jedoch bei Vorliegen von EPI-Symptomen und Steatorrhoe eingeleitet werden.

■ EPI bei Patienten über 50 Jahren

„Zur Bedeutung von EPI bei älteren Menschen (> 50 Jahre) wurden mehrere Studien publiziert“, eröffnete **Prof. Dr. Heinz Hammer**, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Graz. Diese untersuchten für diese Altersgruppe u. a. das altersassoziierte EPI-Risiko und die möglichen Ursachen (altersbedingte physiologische Reduktion der Sekretion oder Pankreatitis, und wenn ja, senile symptomatische oder asymptomatische Pankreatitis). Aus den bisher verfügbaren Daten lassen sich folgende Aussagen dafür ableiten:

- Eine leichte altersbedingte Abnahme der pankreatischen Sekretion (Volumen, Bikarbonate, Enzyme) kann bei Menschen > 50 Jahren vorkommen.
- Bei Frauen über 50 Jahren kommt es zu einer Zunahme der EPI. Bis zum Alter von 60 Jahren erreicht die EPI-Prävalenz jene von älteren Männern.
- Eine im mittleren Alter beginnende Pankreatitis kann in zunehmendem Alter mit EPI einhergehen. Alkoholkonsum kann die Entwicklung einer EPI beschleunigen.
- Idiopathische senile Pankreatitis kann rasch zur EPI progressieren.
- Ältere Menschen mit nicht alkoholbedingter Ätiologie haben ein erhöhtes Risiko für asymptomatische chronische Pankreatitis mit Kalzifikationen, die auf EPI hinweisen.
- Niedrige fäkale Elastase-Konzentrationen können bei augenscheinlich gesunden älteren Menschen ohne erkennbare Anzeichen einer Pankreasinsuffizienz vorkommen.
- Pankreasinsuffizienz kann bei älteren Personen zwar unterdiagnostiziert werden, dennoch besteht aus gastrointestinal-physiologischen Überlegenheiten kein Grund, Pankreasenzymsubstitution als Lifestyle-Medizin zu empfehlen.

Therapie von EPI bei Älteren

„Nach derzeitigem Wissensstand sollten nur symptomatische Patienten eine Behandlung erhalten“, resümierte Hammer.

Die Dosierung von Pankreasenzymen hängt einerseits vom Schweregrad der Pankreasinsuffizienz ab, andererseits von Menge und Fettgehalt der Nahrung. Empfohlen wird bei Erwachsenen mit exokriner Pankreasinsuffizienz die Gabe von mindestens 25.000 bis 40.000 internationalen Einheiten (IE) Lipase pro Hauptmahlzeit und von etwa 5.000 bis 25.000 IE Lipase pro Zwischenmahlzeit. Die Einnahme soll während der Mahlzeiten erfolgen. Bei bekanntem Fettgehalt der Nahrung kann eine exaktere Anpassung der Lipasedosis erfolgen, Faustregel: 2.000 IE Lipase pro Gramm Fett. Insgesamt sollte eine tägliche Dosis von 10.000 IE Lipase pro Kilogramm Körpergewicht nicht überschritten werden. Da die Fettabsorption großen individuellen Schwankungen unterliegt, sollte die Therapie mit Pankreasenzympräparaten besonders zu Behandlungsbeginn sorgfältig beobachtet werden.

■ Schlusskommentar

Das Outcome der Veranstaltung wurde von allen Teilnehmern des 2. Kreon® Advisory Board Meetings uneingeschränkt positiv beurteilt und die Idee zu weiteren regelmäßigen Treffen für einen länderübergreifenden Erfahrungsaustausch renommierter Experten begrüßt. Aufgrund dieses ausgezeichneten Feedbacks ist eine Fortsetzung dieser Veranstaltungsreihe geplant: Das 3. Kreon® Advisory Board Meeting ist im Herbst 2008 vorgesehen.

Literatur:

1. Layer P, Von der Ohe RM, Holst J, Jansen J, Grandt D, Holtmann G, Goebell H. Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption. *Gastroenterology* 1997; 112: 1624–34.
2. Keller J, Rünzi M, Goebell H, Layer P. Duodenal and ileal nutrient deliveries regulate human intestinal motor and pancreatic responses to a meal. *Am J Physiol* 1997; 272: G632–7.
3. Layer P, Keller J. Pancreatic enzymes: secretion and luminal nutrient digestion in health and disease. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 3–10.
4. Layer P, Go VL, DiMagno EP. Fate of pancreatic enzymes during small intestinal aboral transit in humans. *Am J Physiol* 1986; 251: G475–80.
5. DiMagno EP, Malagelada JR, Go VL, Moertel CG. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. *N Engl J Med* 1977; 296: 1318–22.
6. Domínguez-Muñoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new non-invasive pancreatic function test. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1834–7.
7. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, Hollenhorst M, Kloer HU; S2453112/S2453113 Study Group. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatology* 2003; 3: 395–402.
8. Creutzfeldt W, Gleichmann D, Otto J, Stöckmann F, Maisonneuve P, Lankisch PG. Follow-up of exocrine pancreatic function in type-1 diabetes mellitus. *Digestion* 2005; 72: 71–5.
9. Hardt PD, Hauenschild A, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, Kloer HU; S2453112/S2453113 Study Group. High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations: a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1688–92.
10. Cavalot F, Bonomo K, Fiora E, Bacillo E, Salacone P, Chirio M, Gaia E, Trovati M. Does pancreatic elastase-1 in stools predict steatorrhea in type 1 diabetes? *Diabetes Care* 2006; 29: 719–21.
11. Ewald N, Bretzel RG, Fantus IG, Hollenhorst M, Kloer HU, Hardt PD. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a retrospective multi-centre trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 386–91.
12. Farilla L, Hui H, Bertolotto C, Kang E, Bulotta A, Di Mario U, Perfetti R. Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology* 2002; 143: 4397–408.

Quelle: 2. Kreon® Advisory Board Meeting, Oktober 2007, Wien, Fa. Solvay Pharma

Zusammenfassung: Dr. Monika Steinmaßl-Wirrer

Korrespondenzadressen:

Prof. Dr. Peter Layer
Direktor der Medizinischen Klinik
Israelitisches Krankenhaus
D-22297 Hamburg, Orchideenstieg 14
E-Mail: layer@ik-h.de

PD Docteur Jean-Louis Frossard
Département de médecine interne
Division de gastroentérologie
Hôpital cantonal
CH-1211 Genève 14, Rue Micheli-du-Crest 24
E-Mail: jean-louis.frossard@hcuge.ch

Univ.-Doz. Dr. Maximilian Ledochowski
Vorstand Abteilung Ernährungsmedizin
Univ.-Kliniken Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Innrain 66a
E-Mail: Maximilian.Ledochowski@tilak.at

Prof. Dr. Christoph Beglinger
Leiter der Abteilung für Gastroenterologie
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel, Petersgraben 4
E-Mail: christoph.beglinger@unibas.ch

PD Dr. P. D. Hardt
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen
D-35392 Giessen, Rodthohl 6
E-Mail: Philip.D.Hardt@innere.med.uni-giessen.de

Univ.-Prof. Dr. Heinz Hammer
Landeskrankenhaus Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 30
E-Mail: heinz.hammer@klinikum-graz.at

Impressum

Herausgeber:

Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic
Klinische Abteilung für Gastroenterologie
und Hepatologie, Medizinische Universität
Wien A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Tel. 01/40400-4740, Fax 01/40400-4735
E-Mail: markus.peck@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10.
Internet: www.kup.at/gastroenterologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH
Mag. Irene Schinnerl.

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

Druck: Ueberreuter Print GmbH.
2100 Korneuburg, Industriestr. 1.

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf
P. b. b. 03Z035263M

Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4 × im Jahr.

Abonnement: bei 4 Ausgaben im Jahr
Euro 36,- inkl. Porto + MwSt.

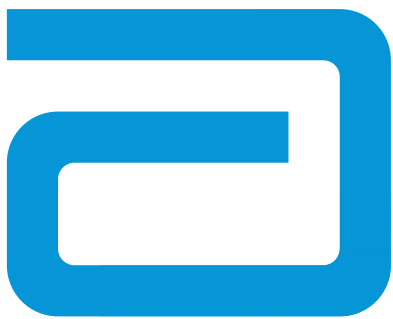
Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

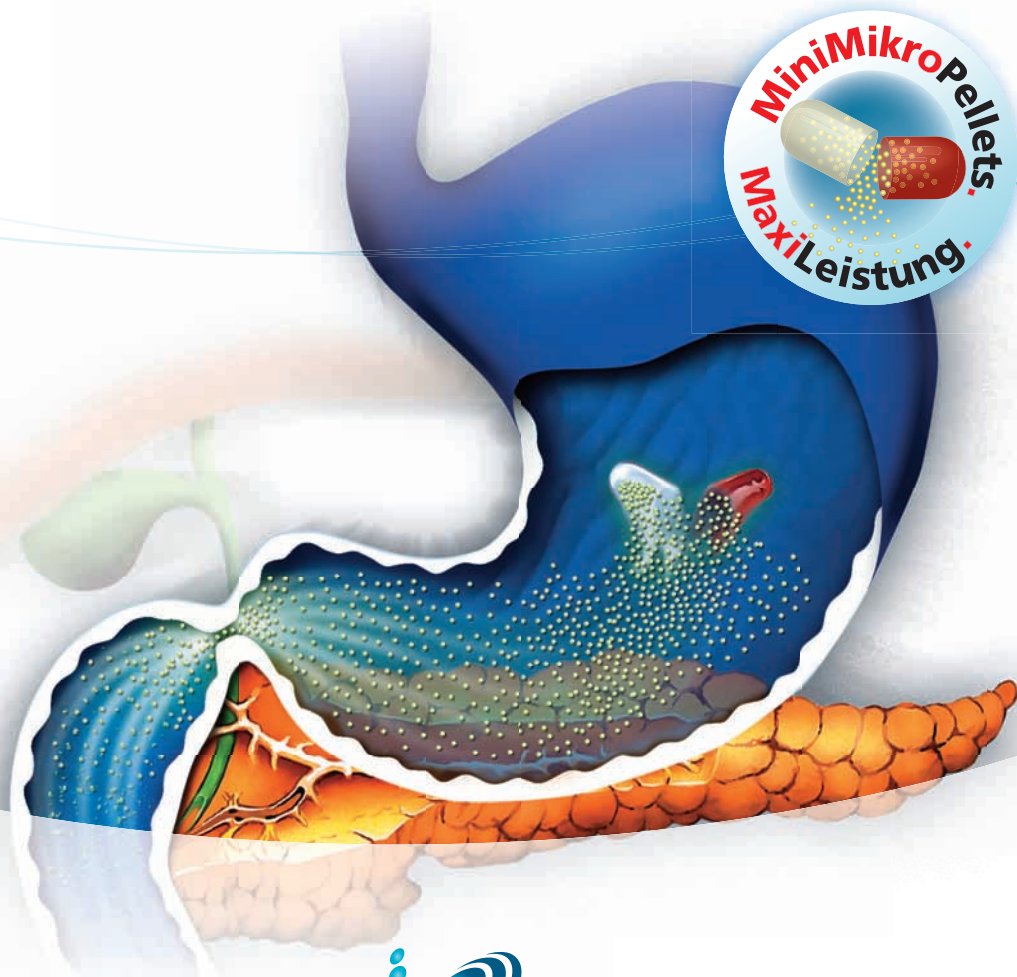
Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.



Bei chronischer exokriner Pankreasinsuffizienz und Mukoviszidose




Kreon®

- schnelle Freisetzung^{1,2}
- hohe enzymatische Oberfläche^{3,4}

¹ Löhr JM et al. Exokrine Pankreasinsuffizienz, UNI-MED 2006, S. 29-32; ² Huewel S, Behrens R, Spenser F. Pankreasenzyme: Präparate im Vergleich. Pharmazeutische Zeitung 37: 33-42, 1996; ³ Layer P, Löhr JM, Ockenga J. Exokrine Pankreasinsuffizienz optimal behandeln. Der Bay. Int. 26(2006) Nr. 6; ⁴ Löhr JM et al. Properties of different pancreatic preparations used in pancreatic exocrine insufficiency; European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2009 Sep; 21(9):1024-31.

Abbott Arzneimittel GmbH, Hans-Böckler-Allee 20, 30173 Hannover

Kreon® 10000 Kapseln / Kreon® 25000 / Kreon® 40000 / Kreon® für Kinder / Kreon® Granulat

Wirkstoff: Pankreatin; **Zusammensetzung:** Jeweils eine magensaftresistente Hartkapsel (Kapsel mit magensaftresistenten Pellets) enthält Kreon® 10000 Kapseln: 150 mg Pankreas-Pulver vom Schwein, entsprechend lipolytische Aktivität: 10.000 Ph. Eur.-E., amylolytische Aktivität: mind. 8.000 Ph. Eur.-E., proteolytische Aktivität: mind. 600 Ph. Eur.-E.; Kreon® 25000: 300 mg Pankreas-Pulver vom Schwein, entsprechend lipolytische Aktivität: 25.000 Ph. Eur.-E., amylolytische Aktivität: mind. 18.000 Ph. Eur.-E., proteolytische Aktivität: mind. 1.000 Ph. Eur.-E.; Kreon® 40000: 400 mg Pankreas-Pulver vom Schwein, entsprechend lipolytische Aktivität: 40.000 Ph. Eur.-E., amylolytische Aktivität: mind. 25.000 Ph. Eur.-E., proteolytische Aktivität: mind. 1.600 Ph. Eur.-E.; Eine Messlöffelfüllung (100 mg) mit magensaftresistentem Granulat Kreon® für Kinder enthält 60,12 mg Pankreas-Pulver vom Schwein, entsprechend lipolytische Aktivität: 5.000 Ph. Eur.-E., amylolytische Aktivität: 3.600 Ph. Eur.-E., proteolytische Aktivität: 200 Ph. Eur.-E.; ein Beutel mit 499 mg magensaftresistentem Granulat Kreon® Granulat enthält 300 mg Pankreas-Pulver vom Schwein, entsprechend lipolytische Aktivität: 20.800 Ph. Eur.-E., amylolytische Aktivität: 20.800 Ph. Eur.-E., proteolytische Aktivität: 1.250 Ph. Eur.-E.; **Sonstige Bestandteile:** Cetylalkohol, Triethylcitrat, Dimeticon 1000, Macrogol 4000, Hypromellosephthalat; Die Kapseln enthalten zusätzlich: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Titandioxid, Eisen(II) oxid, Eisen(III) hydroxid, Eisen(II,III) oxid; **Anwendungsgebiete:** Verdauungsstörungen (Maldigestion) infolge ungenügender oder fehlender Funktion der Bauchspeicheldrüse (exokrine Pankreasinsuffizienz), Mukoviszidose zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse. **Gegenanzeigen:** Nachgewiesene Überempfindlichkeit gegen Schweinefleisch (Schweinefleischallergie) oder einen anderen Bestandteil von Kreon®. **Stark entwickelte Erkrankungsphase einer akuten Bauchspeicheldrüsenerkrankung und akute Schüben einer chronischen Bauchspeicheldrüsenerkrankung.** **Nebenwirkungen:** Verdauungstrakt: Häufig: Bauchschmerzen; Gelegentlich: Verstopfung (Obstipation), Stuhlanomalien, Durchfall und Übelkeit/Erbrechen. Sehr selten: Bei Patienten mit Mukoviszidose, einer angeborenen Stoffwechselerkrankung, ist in Einzelfällen nach Gabe hoher Dosen von Pankreasenzymen die Bildung von Verengungen der Krummdarm/Blinddarmregion und des aufsteigenden Dickdarmes (Colon ascendens) beschrieben worden. Diese Verengungen können unter Umständen zu einem Darmverschluss (Ileus) führen. Bei Kreon® sind diese Darmschädigungen bisher nicht beschrieben worden. Sollten ungewöhnliche Magen-Darm-Beschwerden oder Änderungen im Beschwerdebild auftreten, sollte dies als Vorsichtsmaßnahme ärztlich untersucht werden, um die Möglichkeit einer Schädigung des Darmes auszuschließen. Dies betrifft besonders Patienten, die täglich über 10.000 Ph. Eur.-Einheiten Lipase pro kg Körpergewicht einnehmen. **Allergische Reaktionen:** Gelegentlich: Allergische Reaktionen vom Soforttyp (wie z. B. Hautausschlag, Niesen, Tränenfluss, Atemnot durch einen Bronchialkrampf) sowie allergische Reaktionen des Verdauungstraktes z. B. Durchfall (Diarrhoe), Magenbeschwerden und Übelkeit. **Stand: 05/2010**

Abbott Arzneimittel GmbH

Hans-Böckler-Allee 20 · 30173 Hannover · Telefon: 0511 6750-2400 · e-mail: abbott.arzneimittel@abbott.com · Internet: www.abbott.de



Abbott
A Promise for Life

2014622