

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Chronische Pankreatitis und
Pankreasinsuffizienz - Empfehlungen
zur Diagnostikstellung und Therapie
in der Praxis - Teil 1-3**

Hammer H, et al.

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2011; 9 (Supplementum 3), 2-11

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



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

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



Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

In diesem Sonderdruck finden Sie eine dreiteilige Artikelserie, im Rahmen derer **praxisrelevante** Empfehlungen zur Diagnose und Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz vorgestellt werden. An der Ausarbeitung dieser Empfehlungen haben unter der Leitung dreier Spezialisten 14 Kollegen aus der niedergelassenen Ärzteschaft aktiv mitgewirkt.

Diese neue Art der Erstellung von Empfehlungen für die tägliche Praxis soll eine Antwort auf die oftmals berechtigte Kritik jener Kolleginnen und Kollegen sein, für die in ihrer Tätigkeit an der „vordersten medizinischen Front“ Leitlinien aus den Hochburgen der Wissenschaft oft nicht anwendbar oder relevant sind. Wenn daher an der einen oder anderen Stelle der Empfehlungen dieses oder jenes nicht ganz dem entsprechen mag, was man in einer idealen medizinischen Welt machen würde, so ist dies durchaus gewollt. Für Anregungen und Kritikpunkte, sowie Verbesserungs- und Präzisierungsvorschläge stehen die Autoren dieser Empfehlungen gerne zur Verfügung.

Damit die Empfehlungen aber auch von einem entsprechenden Unterbau des Wissens getragen werden, sollen auch deren Grundlagen dargestellt werden. Es erwarten Sie in diesem Nachdruck in zusammengestellter Form die Empfehlungen der Expertinnen und Experten zu:

1. Chronische Pankreatitis: Epidemiologie, Klinik und Diagnostik
2. Behandlung der chronischen Pankreatitis und der Pankreasinsuffizienz: Diät und Medikamente
3. Behandlung der chronischen Pankreatitis und der Pankreasinsuffizienz: endoskopische und chirurgische Verfahren

Univ.-Prof. Dr. Heinz F. Hammer
Medizinische Universität Graz

Redaktion:

Arnulf Ferlitsch, Wien

Schriftleitung:

Heinz Hammer, Graz (Koordination)
Johann Hammer, Wien
Hubert Hauser, Graz
Gabriele Moser, Wien
Christian Müller, Wien
Georg Oberhuber, Überlingen
Markus Peck-Radosavljevic, Wien
Andreas Püspök, Wien
Walter Reinisch, Wien

Wolfgang Schima, Wien
Bruno Schneeweiß, Kirchdorf/Krems
Florian Schreiber, Graz
Herbert Tilg, Hall
Michael Trauner, Graz
Peter Waldenberger, Innsbruck
Peter Weiss, Wien
Johannes Zacherl, Wien
Christian Zauner, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

G. Berlakovich, Wien
H. Brunner, Wien
Ch. Datz, Oberndorf
K. Erhart, Bregenz
P. Ferenci, Wien
A. Gangl, Wien
M. Gnant, Wien
I. Graziadei, Innsbruck
Th. Grünberger, Wien

M. Gschwantler, Wien
F. Herbst, Wien
E. Kerstan, Wien
A. Königsrainer, Tübingen
G. Krejs, Graz
F. Längle, Wien
K. Mach, Oberpullendorf
Ch. Madl, Wien
R. Merio, Wien

P. Moeschl, Wien
P. Munda, Wien
E. Penner, Wien
W. Petritsch, Graz
J. Pfeifer, Graz
J. Pidlich, Baden
H. Resch, Wien
Th. Sautner, Wien
W. Scheithauer, Wien

R. Schiessel, Wien
R. Schöfl, Linz
F. Siebert, St. Veit/Glan
R. Stauber, Graz
W. Vogel, Innsbruck
H. Vogelsang, Wien
W. Weiss, Wien
E. Wenzl, Feldkirch
M. Wunderlich, Wien

Chronische Pankreatitis und Pankreasinsuffizienz – Empfehlung zur Diagnosestellung und Therapie in der Praxis

Teil I: Epidemiologie, Klinik und Diagnostik

J. Hammer¹, H. F. Hammer², R. Schöfl³

Unter Mitarbeit von: Dr. Herbert Ederer, Weiz, Dr. Christian Eglseer, Amstetten, Dr. Alarich Gaugg, St. Veit a.d. Glan, Dr. Walter Hauer, Traiskirchen, Dr. Otto Hautzinger, Frauenkirchen, Dr. Karl Jungbauer, Wien, Dr. Josef Lambert, Steyr, Dr. Wolfgang Loidl, Steyr, Dr. Manfred Moser, Hall, Dr. Manfred Rausch, Steyr, Dr. Ursula Teleky, Wien, Dr. Gerald Udvardi, Wien, Dr. Florian Umlauf, Reutte, Dr. Adam Zakrzewski, Horn

Zusammenfassung

Die **Diagnosestellung** einer therapiebedürftigen „chronischen Pankreasinsuffizienz“ beruht auf:

- zumindest einem typischen Symptom (Gewichtsverlust, Malnutrition, Bauchschmerzen/Meteorismus, Durchfall, fettiger Stuhl, Diabetes mellitus) in Verbindung mit
- sonographischen oder radiologischen Hinweisen auf eine chronische Pankreatitis (z. B. Verkalkungen, Gangdilatation, Pseudozyste), oder
- Nachweis einer erniedrigten Konzentration von Chymotrypsin oder Elastase im Stuhl.

Für die Diagnose von Komplikationen und die Differentialdiagnose (z. B. Karzinom) kann eine ERCP, Endosonographie, CT oder Magnetresonanztomographie (MRCP) notwendig werden. Bei Verdacht auf Vorliegen eines Karzinoms in einer dieser Methoden kann eine Tumormarkerbestimmung (CA 19-9, CEA) hilfreich sein.

Alternativer Diagnoseweg

Bei klinischem Verdacht auf Vorliegen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz, die mit den oben angeführten Kriterien nicht diagnostiziert werden kann, soll eine Diagnose *ex juvantibus* einer „chronischen Pankreasinsuffizienz“ wie folgt angestrebt werden:

- zumindest zwei typische Symptome (Gewichtsverlust, Malnutrition, Bauchschmerzen/Meteorismus, Durchfall, fettiger Stuhl, Diabetes mellitus) in Verbindung mit
- einem anamnestischen Hinweis auf Zustand nach einer akuten Pankreatitis oder nach einem endoskopisch-interventionellen oder einem operativen Eingriff am Pankreas oder an den Gallenwegen oder Gallensteinerkrankung oder regelmäßigem hohem Alkoholkonsum, oder Hypertriglyzeridämie oder Hyperkalzämie)

Dazu erfolgt eine **Probetherapie**:

- 8 Wochen lang Tagesdosis von 100.000 Einheiten Lipase, aufgeteilt je nach Größe der Mahlzeiten, und
- Symptomkontrolle nach 8 Wochen (z. B. Besserung der subjektiven Symptome, Gewichtszunahme, Abnahme des Durchfalls, Besserung des Ernährungszustandes).

Die Zielparame-ter der **Therapie** der chronischen Pankreatitis und der Pankreasinsuffizienz sind neben der so weit als möglichen Beseitigung kausaler Faktoren (Gallenwegserkrankung, Alkoholabusus) die Wiederherstellung oder der Erhalt eines normalen Ernährungszustandes und die weitestgehende Reduktion der subjektiv als unangenehm empfundenen Symptome.

Aufgrund des erhöhten Karzinomrisikos bei chronischer Pankreatitis ist eine jährliche Ultraschalluntersuchung des Pankreas, oder bei eingeschränkter Schallqualität, eine Computertomographie mit enger Schnittführung („Pankreasprotokoll“) empfehlenswert.

Die chronische Pankreatitis ist ein entzündlicher Prozeß, der zu einer zunehmenden und irreversiblen Schädigung des Parenchyms führt. Als Folge entwickelt sich eine Pankreasinsuffizienz, die sowohl die exokrine als auch die endokrine Funktion des Pankreas betrifft.

Epidemiologie

Die Literatur über die Epidemiologie der chronischen Pankreatitis ist relativ unergiebig. Die Prävalenz der chronischen Pankreatitis beträgt etwa 10–15 pro 100.000 Bevölkerung mit einer Inzidenz zwischen 3,5 und 4 pro 100.000 Bevölkerung pro Jahr [1, 2]. Diese Werte unterschätzen wahrscheinlich das wahre Ausmaß der Erkrankung, da subklinische Fälle nicht erfaßt werden. In einer japanischen Studie betrug die Prävalenz 45/100.000 bei Männern und 12,4/100.000 bei Frauen.

Diese hohe Prävalenz kann einerseits auf regional höhere Werte zurückgeführt werden, andererseits auch auf eine

¹Medizinische Universitätsklinik IV, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Wien; ²Medizinische Universitätsklinik Graz; ³4. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Heinz Hammer, Medizinische Universitätsklinik Graz, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz;
E-mail: heinz.hammer@meduni-graz.at

verbesserte Diagnostik, da in dieser Studie die Diagnose der chronischen Pankreatitis auf einer Computertomographie, ERCP und weiteren bildgebenden Methoden basierte. Auch die dokumentierte Zunahme der Inzidenz der chronischen Pankreatitis sowohl in Großbritannien als auch in Japan kann auf eine zwischenzeitlich verbesserte Diagnostik einerseits, andererseits auch auf einen vermehrten Alkoholkonsum zurückgeführt werden.

Die Mortalität der chronischen Pankreatitis ist gegenüber der Vergleichsbevölkerung um den Faktor 3,6 erhöht [3].

Pathogenese und ätiologische Faktoren

Im Rahmen der chronischen Pankreatitis kommt es zur Inflammation, zur Atrophie des Drüsengewebes, zu Gangveränderungen und Fibrose. Obwohl die klinischen, morphologischen und ätiologischen Charakteristika der Erkrankung relativ gut bekannt sind, sind die pathogenetischen Mechanismen umstritten. Unterschiedliche Theorien versuchen, die pathogenetische Abfolge der entzündlichen Veränderungen im Rahmen der chronischen Pankreatitis zu erklären. Bezüglich dieser Theorien – wie z. B. die „Oxidative Stress-Theorie“, die „toxisch-metabolische Theorie“, die „Stein- und Gangobstruktionstheorie“ oder die „Nekrose-Fibrose-Theorie“ sowie neuerer, auf diesen Theorien basierenden pathophysiologischen Hypothesen – wird auf die einschlägige Literatur hingewiesen [4].

Alkohol

Die wichtigste Ursache für die chronische Pankreatitis stellt der chronische Alkoholkonsum dar, der bei 55–80 % aller Patienten mit chronischer Pankreatitis besteht. Die Alkoholmenge, die zur chronischen Pankreatitis führen kann, wird auf etwa 150 bis 175 g/Tag über einen Zeitraum von 18 ± 11 Jahren bei Männern und 11 ± 8 Jahre bei Frauen geschätzt [2]. Allerdings entwickeln nur etwa 10 % aller schweren Alkoholiker eine klinisch relevante chronische Pankreatitis. Alkoholkonsum muß in erster Linie als ein wichtiger Kofaktor bei der Entstehung einer chronischen Pankreatitis angesehen werden.

Zigarettenkonsum

Epidemiologische Studien zeigen, daß der Zigarettenkonsum ein vom Alkoholkonsum unabhängiger Faktor für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis ist. Der Mechanismus der Pankreasschädigung ist weitgehend unbekannt. Raucher haben eine um den Faktor 7,8 bis 17,3 erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine chronische Pankreatitis zu entwickeln [2].

Hyperkalzämie ist mit der Entstehung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Hyperparathyroidismus kann auch zur Entwicklung einer chronischen Pankreatitis beitragen.

Hyperlipidämie kann zu einer akuten Pankreatitis führen; ob die Hyperlipidämie auch eine chronische Pankreatitis verursachen kann, ist unklar. In diesem Zusammenhang ist

auch unklar, ob eine akute Pankreatitis die Entstehung einer chronischen Pankreatitis fördert.

Medikamente und Toxine können Auslöser einer akuten Pankreatitis sein, spielen nach derzeitigem Wissen für die chronische Pankreatitis jedoch eine untergeordnete Rolle.

Anatomische Anomalien wie Pancreas anulare und Pancreas divisum werden ebenfalls als kausale Faktoren für die Entstehung einer (chronischen) Pankreatitis angesehen, so wie auch Dyskinesien des pankreatischen Teiles des Sphinkter Oddi.

Genetische Ursachen

Derzeit sind drei Gene bekannt, die – falls eine Mutation auftritt – die Anfälligkeit, eine Pankreatitis zu entwickeln, erhöhen: das kationische Trypsinogen-Gen PRSS1, das pankreatische sekretorische Trypsin-Inhibitor Gen SPINK1 und das zystische Fibrose-Gen CFTR. Andere Gendefekte, beispielsweise eine Mutation am MCP-1, führen dazu, daß der Schweregrad der Pankreatitis zunimmt [5].

Die **autoimmune Pankreatitis** kann isoliert oder im Rahmen eines Sjögren-Syndroms, einer primär biliären Zirrhose, einer primär sklerosierenden Cholangitis oder einer entzündlichen Darmerkrankung auftreten [6].

Tropische Pankreatitis ist in Indien endemisch, deren Ursache ist unklar. Eine toxische und eine genetische Ursache werden diskutiert.

Idiopathische Pankreatitis

Es ist anzunehmen, daß in dem Ausmaß, in dem neue, z. B. genetische Ursachen der Pankreatitis bekannt werden, die Zahl der Patienten mit der Diagnose „idiopathischer“ Pankreatitis abnehmen wird.

Klinik

Zur klassischen Symptom-Trias der chronischen Pankreatitis gehören der abdominelle Schmerz, die Steatorrhoe und der Diabetes mellitus (s. Tabelle 1). Bezüglich des pankreopriven Diabetes mellitus sei auf die einschlägige Literatur hingewiesen.

Abdominelle Schmerzen treten bei mindestens 75 % der Fälle auf [2]. Der Schmerz ist meist jenes Symptom, das den Patienten zum Arzt führt. Insbesondere bei der alkoholisch bedingten chronischen Pankreatitis werden zwei Schmerztypen unterschieden: beim Typ A treten die Schmerzen episodisch auf und legen eine akute Exazerbation der chronischen Pankreatitis nahe. Der Typ B ist charakterisiert durch kontinuierliche Schmerzen. Einige Studien sprechen davon, daß sich der abdominelle Schmerz mit Fortdauer der Erkrankung vermindert oder ganz verschwindet, doch dies entspricht nicht der Erfahrung anderer. Schmerzen treten unabhängig davon auf, wie sehr die Pankreasfunktion (Steatorrhoe, Diabetes mellitus) beeinträchtigt ist. Auch besteht kein Zusammenhang zwischen

Tabelle 1: Chronische Pankreatitis: Pankreasfunktion und klinische Manifestation abhängig vom Krankheitsstadium

Stadium	Funktionseinschränkung		Symptome	Pankreasmorphologie
	exokrin	endokrin		
Frühstadium	normal	normal	Blähungen Stuhlveränderungen	normal bzw. nicht eindeutig
Intermediäres Stadium	mild	latent	Dyspepsie	mild bis mittelgradig
Spätstadium	stark	klinisch	Schmerz mild schwere Schmerzen	deutlich

dem Schmerzausmaß und dem Ausmaß der strukturellen Veränderungen des Pankreas (Kalzifikation, Veränderungen des Gangsystems).

Mögliche Ursachen des Schmerzes im Rahmen einer chronischen Pankreatitis: akute Entzündung des Parenchyms, neurale Inflammation, erhöhter intrapankreatischer Druck (Gangsystem, Pseudozyste, Parenchym). Auch eine Stenose des Ductus choledochus oder selten auch des Duodenum kann die Ursache der Schmerzen im Rahmen einer chronischen Pankreatitis sein.

Metabolische Zeichen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz entwickeln sich erst, wenn mehr als 90 % des exokrinen Pankreasgewebes zugrunde gegangen ist [7]. Neben der chronischen Pankreatitis sollte zur Differentialdiagnose einer exokrinen Pankreasinsuffizienz in erster Linie eine neoplastische Erkrankung des Pankreas, eine zystische Fibrose und eine chirurgische Resektion des Organs ausgeschlossen werden. Das Shwachman-Diamond-Syndrom und eine Eiweiß-Mangelernährung (Kwashiorkor) sind hierorts seltene Ursachen einer ebenfalls verminderten Enzymproduktion im Pankreas. Auch isolierte Enzymdefekte (Lipase, Co-Lipase, Trypsin, Amylase) sind seltene Ursache für eine exokrine Pankreasminderfunktion, schließlich kann auch durch eine Trypsinogen-Enterokinase-Defizienz die Enzymaktivierung im Dünndarm gestört sein.

Meist ist die Steatorrhoe das erste Symptom des Enzymmangels im Rahmen der exokrinen Pankreasinsuffizienz, da die Fähigkeit des Pankreas, Lipase zu synthetisieren und sezernieren, früher eingeschränkt ist als dies für andere Enzyme zutrifft. Die Lipase wird außerdem im Dünndarm früher proteolytisch abgebaut als andere Enzyme. Und schließlich tragen extrapankreatische lipolytische Enzyme nur wenig zur Lipidverdauung bei. Als klinische Zeichen kommt es zum Anstieg der Fettsäureausscheidung im Stuhl und Abnahme des Serumcholesterins. Diarrhoe und Gewichtsverlust sind weitere Symptome der exokrinen Pankreasinsuffizienz. Der Mangel an fettlöslichen Vitaminen wird klinisch nur selten relevant im Sinne einer Erhöhung der Prothrombinzeit mit Blutungsdiathese (Vit. K) oder mit Nachtblindheit und Akrodermatitis (Vit. A).

Als weitere Komplikationen der chronischen Pankreatitis können auftreten: Pseudozysten, Stenose des Ductus choledochus, Aszites aufgrund einer Gangruptur, GI-Blutung, Pankreaskarzinom.

Diagnose

Bei der chronischen Pankreatitis sind die **Pankreasenzyme** im Serum meist, mit Ausnahme von akuten Exazerbationen, im Normbereich bzw. nur minimal erhöht [8]. **Funktions-tests** können die exokrine Pankreasinsuffizienz nachweisen und so den Schweregrad der Parenchymschädigung einschätzen lassen. Funktionstests sind jedoch für die chronische Pankreatitis nicht diagnostisch und für die Diagnose von Anfangsstadien der chronischen Pankreatitis nicht geeignet. Als Goldstandard zur Ermittlung der Pan-

kreasfunktion gelten die invasiven Stimulationstests (Sekretin-Test), diese sind in der Routine nur selten anwendbar [9]. Die Bestimmung von Chymotrypsin und Elastase im Stuhl sind klinisch relevantere indirekte Tests der Pankreasfunktion. Dennoch ist die Spezifität beider nicht-invasiver Tests limitiert, insbesondere bei milder bis mittelgradiger Pankreasinsuffizienz. Die Quantifizierung der Elastase im Stuhl ist bezüglich ihrer Sensitivität der Bestimmung des Stuhlchymotrypsins überlegen und wird nicht von einer oralen Enzymsubstitution beeinflusst.

Zur Diagnose der chronischen Pankreatitis sind folgende **bildgebende Verfahren** indiziert [10]: Eine chronisch kalzifizierende Pankreatitis kann mittels Abdomen-Übersichtsröntgen diagnostiziert werden. Der Ultraschall des Abdomen ist ebenfalls zur Diagnose einer ausgeprägteren Pankreatitis geeignet. Die Computertomographie hat eine gute Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer mittelgradig bis schweren chronischen Pankreatitis. Die meisten Komplikationen der chronischen Pankreatitis können damit dargestellt werden und neoplastische Veränderungen über 1 cm Durchmesser sind darstellbar.

Veränderungen des Pankreasgangsystems, die bereits im Anfangsstadium einer chronischen Pankreatitis auftreten, sind mittels ERCP darstellbar. Auch die MRCP stellt den Ductus pancreaticus dar, Gangveränderungen in den kleineren Ästen des Hauptganges sind allerdings nicht optimal beurteilbar, sodaß Frühstadien der chronischen Pankreatitis nicht immer verlässlich diagnostizierbar sind. Bei der MRCP könnten sich in Zukunft erweiterte Diagnosemöglichkeiten durch funktionell-dynamische Untersuchungsmethoden, so zum Beispiel nach Applikation von Sekretin, ergeben.

Die Endosonographie erlaubt eine hohe Auflösung der Pankreasstrukturen, sodaß Läsionen bis zu 1 mm Durchmesser erkennbar sind, die im selben Untersuchungsgang auch ultraschallgezielt biopsiert werden können. Mit zunehmender Erfahrung mit dieser Technik kann die Endosonographie unter Umständen zum klinischen Goldstandard der Frühdiagnose einer chronischen Pankreatitis werden, derzeit fehlen jedoch noch allgemein anerkannte Kriterien. Auch ist derzeit die Variabilität der Befunde zwischen den Untersuchern noch ein Problem, das gerade bei Frühformen der chronischen Pankreatitis relevant wird.

Verschiedene Spezialuntersuchungen dienen dazu, pankreatische Rundherde, wie sie im Rahmen von chronischen Entzündungen als „pseudotumoröse Pankreatitis“ auftreten können, von **Karzinomen des Pankreas** abzugrenzen; dazu können neben der Bestimmung der Tumormarker (CEA, CA19-9) auch die Endosonographie-gezielte Feinnadelbiopsie, die Gewebsentnahme im Rahmen der ERCP, sowie die Bestimmung von k-ras, p53 und Telomerase sowie das PET gehören. Speziell zu den Tumormarkern muß erläutert werden, daß sie sich für ein Screening nicht eignen und daß auch die differentialdiagnostische Aussagekraft des diesbezüglich sensitivsten Tumormarkers CA 19-9 erst bei Werten über 200 U/ml als beweisend anzusehen ist. Erhöhte Tumorwerte können sich auch bei benignen Pankreaserkrankungen finden [11].

Teil II: Behandlung der chronischen Pankreatitis und der Pankreasinsuffizienz: Diät und Medikamente

H. Hammer, R. Schöfl, J. Hammer

Einleitung

Bei der Therapie der chronischen Pankreatitis steht die Behandlung von Schmerzen und Maldigestion im Vordergrund. Schmerzen sind häufig jenes Symptom, welches die Lebensqualität am stärksten beeinträchtigt. Frühere Hypothesen zur Entstehung des Schmerzes, welche primär die Schmerzursache in einer Erhöhung des intraduktalen und intraparenchymatösen Druckes und/oder einer postprandialen pankreatischen Hyperstimulation vermuteten, werden heute nicht mehr als eine alleinige ausreichende Erklärung für Schmerzen angesehen. In der Erforschung weiterer möglicher Ursachen für den Schmerz richtete sich in den letzten 10 Jahren die Aufmerksamkeit auf eine Veränderung der Nerven im entzündeten Pankreas, sowie auf unterschiedliche Entzündungsmediatoren.

Basierend auf dem aktuellen Wissenstand gibt es keine Goldstandards für die Therapie der Schmerzen bei der chronischen Pankreatitis. Vielmehr wird ein multidisziplinärer Zugang empfohlen [12].

Medikamentöse Schmerzbehandlung

Schmerzbehandlung verbessert die Lebensqualität und verhindert Gewichtsverlust durch inadäquate Nahrungsaufnahme, welche als unmittelbare Folge von Schmerzen oder in Folge der Selbstbehandlung der Schmerzen auftritt. Behandelbare Ursachen für Schmerzen, wie zum Beispiel biliäre oder duodenale Obstruktion oder eine Pankreaspseudozyste, müssen ausgeschlossen werden.

Grundlage jeder Schmerzbehandlung bei chronischer Pankreatitis ist die Alkoholabstinenz. Damit kann bei bis zu 50 % der Patienten eine Schmerzreduktion erzielt werden. Die Wirksamkeit beschränkt sich aber auf Patienten mit milder bis mittelmäßiger Erkrankungsaktivität.

Die analgetische Behandlung orientiert sich an der dreistufigen WHO-Empfehlung zur Schmerztherapie bei Karzinomschmerzen (Abbildung 1). Die angemessene Schmerztherapie muß titriert werden, bis eine ausreichende Schmerz-

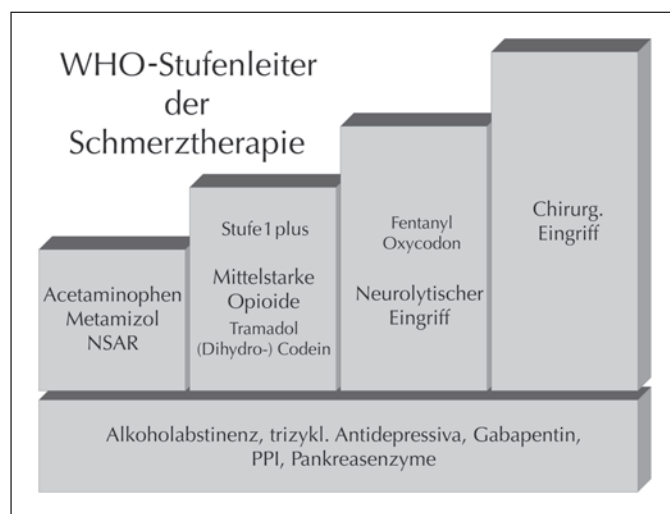


Abbildung 1: WHO-Empfehlung zur Schmerztherapie bei Karzinomschmerzen

erleichterung erzielt wird. Wenn die Therapeutika der 1. Stufe (Nicht-Opioide) nicht ausreichen, müssen Therapeutika der zweiten Stufe (leichte Opioide) hinzugegeben werden. Bei schweren Schmerzen müssen Opiate (3. Stufe) eingesetzt werden. Adjuvante Medikamente wie trizyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva und Steroide können unterstützend bei jeder Therapiestufe eingesetzt werden. Wenn zur ausreichenden Schmerztherapie der langfristige Einsatz von Opiaten der 3. Therapiestufe notwendig ist, muß als Alternative eine endoskopische oder chirurgische Intervention in Erwägung gezogen werden, bevor es zu einer Abhängigkeit kommt.

Es gibt keine randomisierten Studien, welche die Wirksamkeit verschiedener Analgetika in der Behandlung des Schmerzes bei chronischer Pankreatitis vergleichen [13]. Die regelmäßige Einnahme von Analgetika sollte einer Bedarfstherapie vorgezogen werden, um eine ununterbrochene Analgesie zu gewährleisten. Die Schmerzintensität unter der Therapie sollte regelmäßig mit Hilfe einer Visual-Analogskala überprüft werden. Eine Überbehandlung muß vermieden werden. Empfohlene Dosierungen für Analgetika finden sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Analgetikadosierungen

Medikamentenklasse	Medikament	Einzel-dosis (mg)	Dosierungsintervall (Std)	Tagesmaximaldosis (mg)
Nichtopioide-nichtsaure Analgetika	Acetaminophen	500–1000 mg	6	4000
	Metamizol	500–1000 mg	6	4000
NSAR	Diclofenac	50–100 mg	8–12	150–200
	Lornoxicam	4–8 mg	8–12	16
	Nimesulid	100 mg	12	200
Opioide	Tramadol	50–100 mg	6–12	400
	Dihydrocodein	60	8–12	180
Opiate	Oxycodon	10–40 mg	12	
	Transdermales Fentanyl	25–50 µg/hr	72	
Trizyklische Antidepressiva	Amitriptylin	25–50	24 (abends)	100
	Clomipramin	20–50	24 (morgens)	100
Antikonvulsivum	Gabapentin	100–300	8	2400

Entsprechend der Empfehlungen eines Konsensusberichtes der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie [14] sind Acetaminophen und Metamizol die Analgetika der ersten Wahl. Sie haben bei den empfohlenen Dosierungen keine relevanten gastrointestinalen Nebenwirkungen. Metamizol hat auch eine spasmolytische Wirkung, birgt allerdings das Risiko einer Agranulozytose, was regelmäßige Kontrollen der Leukozyten erforderlich macht.

Neuere Erkenntnisse zur Pathogenese der Schmerzen lassen vermuten, daß nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) durch ihre Wirkung auf die neurogene Inflammation eine bessere Wirkung entfalten könnten. Dies ist allerdings nicht in Studien belegt. Daher müssen im Einzelfall die potentiellen Nebenwirkungen der NSAR, speziell auf GI-Trakt und Niere, gegenüber dem potentiellen Benefit abgewogen werden. Speziell bei älteren Patienten und solchen mit koexistenter Herzinsuffizienz, Nierenfunktionsstörung oder Leberzirrhose sollte der Einsatz der NSAR überdacht werden. Wenn die Wahl auf ein NSAR fällt, soll auch ein Magenschutz mit Protonenpumpenhemmer verwendet werden.

COX-2-Hemmer sind für die Behandlung der Schmerzen bei chronischer Pankreatitis nicht zugelassen. Es gibt darüber hinaus Hinweise, daß sie auch eine geringere analgetische Wirksamkeit entfalten könnten, da die Rolle des COX-1-Enzyms in der Pathogenese der Schmerzen der chronischen Pankreatitis nicht vollständig zu vernachlässigen ist.

Bei fehlendem Erfolg der Stufe 1 sollen zusätzlich Opioide der Stufe 2 verabreicht werden. Im Anschluß an die Dosisfindung mit Darreichungsformen, welche eine schnelle Wirkstoff-Freisetzung sicherstellen, kann die Therapie mit Depotpräparaten fortgesetzt werden. Eine unter der Therapie auftretende Übelkeit kann symptomatisch mit Metoclopramid behandelt werden. Bei auftretender Obstipation empfiehlt sich die Therapie mit Macrogol.

Bei der Notwendigkeit des Einsatzes von Opiaten der Stufe 3 soll Morphin vermieden werden, da es unter dieser Therapie durch Konstriktion des Gallengangssphinkters (M. sphincter oddii) zu einer 10- bis 15-fachen Erhöhung des Druckes im Gallengang kommen kann. Dieses Problem wird bei Fentanyl und Buprenorphin nicht beobachtet. Diese Medikamente können transdermal verabreicht werden, was eine lange Wirkdauer und stabile Blutspiegel sicherstellt. Oxycodon liegt als rasch wirksame Form und als Retardform vor und wird aufgrund seines Wirkspektrums auch als sehr gut geeignet für die Behandlung von benignen Ursachen von schweren Schmerzen angesehen.

Als adjuvante Schmerzmedikamente sind bei Patienten mit chronischer Pankreatitis aufgrund ihrer spezifischen Wirkung bei neuropathischen Schmerzen trizyklische Antidepressiva oder das Antikonvulsivum Gabapentin indiziert. Antidepressiva haben eine zusätzliche Rolle aufgrund einer reaktiven Depression in Folge der chronischen Schmerzen. Je nach Bedarf kann ein eher sedierendes (Amitriptylin) oder ein mild stimulierendes (Clomipramin) trizyklisches Antidepressivum eingesetzt werden.

Der Einsatz hochdosierter Pankreasenzyme reduziert die bei chronischer Pankreatitis auftretende Erhöhung des Cholezystokininspiegels, welche ihrerseits für eine Anregung der exokrinen Pankreassekretion verantwortlich ist. Dadurch kann es zu einer Schmerzlinderung kommen. Sechs Studien mit unterschiedlichen Darreichungsformen von Pankreasenzymen haben allerdings kontroverielle Ergebnisse gezeigt. Nur zwei Studien mit Darreichungsformen, in denen sichergestellt war, daß die Pankreasenzyme

im Duodenum freigesetzt werden, haben einen positiven Effekt gezeigt [15]. Da eine hochdosierte Enzymsubstitution keine wesentlichen Risiken birgt, sollte in jedem Fall eine 6- bis 8-wöchige Therapie zur Schmerzlinderung versucht werden.

Eine Hemmung der Magensäuresekretion mit Hilfe von Protonenpumpenhemmern erhöht den pH im Duodenum und kann dadurch den Anreiz für die exokrine Pankreassekretion herabsetzen. Weiters haben Patienten mit chronischer Pankreatitis ein erhöhtes Risiko der Entwicklung eines Ulcus duodeni. Als Begleittherapie bei NSAR-Gabe sind PPI bei diesen Patienten unverzichtbar.

Obwohl Octreotid sehr wirksam die Pankreassekretion verringert und im Einzelfall eine Schmerzlinderung zu beobachten sein kann, ist eine Wirksamkeit bei chronischer Pankreatitis nicht eindeutig belegt. Angesichts der Kosten dieses Medikamentes wird es für den generellen Einsatz nicht empfohlen.

Behandlung der Maldigestion

Nach einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 10 Jahren ist bei etwa 50% der Patienten mit chronischer Pankreatitis eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit Maldigestion nachzuweisen. Die wichtigste Konsequenz der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist die Fettmaldigestion, da die Lipase jenes Enzym ist [16],

- dessen Sekretion bei chronischer Pankreasinsuffizienz im Krankheitsverlauf am frühesten beeinträchtigt ist,
- das am meisten dem Abbau und der Inaktivierung im Dünndarm durch Proteasen oder sauren pH unterliegt,
- und dessen Ausfall am wenigsten durch andere Enzyme kompensiert werden kann.

Fettmaldigestion führt zu Gewichtsverlust und zu Mangel an fettlöslichen Vitaminen A, D, E und K, Kalzium und Magnesium, sowie essentiellen Fettsäuren [17]. Weiters kommt es auch zu einer Reduktion von High-density-Lipoprotein C, Apolipoprotein A-1 und Lipoprotein A, welche in Beziehung zu einem erhöhten Infarktrisiko von Patienten mit chronischer Pankreatitis gebracht werden [18].

Welche Patienten sollen behandelt werden?

Es ist generell akzeptiert, daß alle Patienten, die sich mit Gewichtsverlust und Symptomen der Steatorrhoe (Fettstuhl, abdominale Krämpfe, Meteorismus) präsentieren, mit Diätmodifikation und Enzymsubstitution behandelt werden sollen.

Neuerdings wird von Experten unter Hinweis auf die bereits frühzeitige Entwicklung von Mikronährstoffmangel und Vitaminmangel bei Patienten ohne offensichtliche Malabsorptionssymptome auch eine Enzymsubstitution bei erhöhtem Stuhlfettgehalt im Rahmen einer chronischen Pankreatitis, unabhängig von den Symptomen, gefordert.

Diätmodifikation

Die in der Vergangenheit geübte strenge Fettrestriktion wird aufgrund der daraus resultierenden Nährstoffdefizite nicht mehr empfohlen. Davon ausgenommen ist natürlich Alkohol, der streng vermieden werden muß. Neben einer Schmerzlinderung gibt es Hinweise, daß Alkoholabstinenz auch zu einer Zunahme der Aktivität der Magenlipase führen kann.

Eine individualisierte Diät kann helfen, die subjektiven Malabsorptionssymptome wie Bauchschmerzen, Blähungen und Übelkeit zu reduzieren. Gleichzeitig ist aber zu beachten, daß es nicht in Folge des Ausschlusses verschiedener, als belastend empfundener Nahrungsmittel zu einer Reduktion der Kalorien- und Nährstoffzufuhr kommt. Auf eine ausreichende Zufuhr an essentiellen Fettsäuren (Linolsäure, Linolensäure) ist zu achten. Obwohl es keine spezielle Pankreasdiät gibt, soll sich der Patient möglichst kohlenhydratreich ernähren. Bei einer täglichen Gesamtkalorienzufuhr von 2.500–3.000 kcal sollte der Fettanteil bei etwa 70 bis 100 g/d liegen. Eiweiß (60–120 g/d) und Kohlenhydrate (300–400 g/d) können durch „Medium Chain Triglyceride“ (MCT) ergänzt werden. MCT-Fette werden ohne Lipasewirkung über den Dünndarm resorbiert. Die Nahrung ist möglichst auf mehrere kleine Mahlzeiten zu verteilen. Bei starkem Gewichtsverlust kann die Nahrung mit dem kalorienreichen Maltodextrin (100 g = 380 kcal) angereichert werden.

Bei Pankreasinsuffizienz ist die Aufnahme von Mineralstoffen oder Vitaminen indirekt gestört. Fettlösliche Vitamine (A, D, E, K) lösen sich im Stuhlfett und gehen so vermehrt verloren. Auch kationische Mineralien wie Kalzium oder Magnesium können vermehrt verlorengehen, wenn sie mit Fettsäuren, die durch die Lipolyse freigesetzt wurden, unlösliche Seifen bilden. Der wichtigste Therapie-schritt ist die Verbesserung der Verdauung durch die Substitution von Pankreasenzymen. Die zusätzliche Vitamin- oder Mineralzufuhr bringt erst dann etwas, wenn die Absorptionsfähigkeit wieder optimiert wurde. Dann kann es sinnvoll sein, die fehlenden Stoffe für mehrere Monate zu substituieren. Ein vorliegender Alkoholabusus erfordert gegebenenfalls die Ergänzung mit den Vitaminen B1, B2, B6 und Folsäure.

Orale Enzyersatztherapie

Ziel der Enzymsubstitution ist eine ausreichende Lipaseaktivität im Duodenum. Verwendet werden Enzympräparate, die Lipasen für die Fettverdauung, Amylasen für die Kohlenhydratverdauung und Proteasen für die Eiweißverdauung enthalten. Die Präparate sind auf die Aktivität der Lipase standardisiert. Um eine effektive Vermischung mit dem Speisebrei zu gewährleisten, sollte die Enzymsubstitution gleichzeitig oder – bei höherem Substitutionsbedarf – fraktioniert mit der Nahrung erfolgen.

Die funktionelle Reserve des gesunden Pankreas ist so hoch, daß erst eine Reduktion der Enzymsekretion auf 10 % zu einer klinisch erkennbaren exokrinen Pankreasinsuffizienz führt. Für eine ausreichende Verdauung werden etwa 2000 Einheiten Lipaseaktivität im Duodenum pro Gramm zugeführtem Fett benötigt. Da meist aber noch eine Restaktivität des Pankreas vorhanden ist, kommt man in frühen Krankheitsstadien in der Praxis häufig mit 20.000 bis 40.000 Einheiten pro Hauptmahlzeit und 5.000 bis 25.000 Einheiten pro Zwischenmahlzeit aus. Im Rahmen einer am klinischen Erfolg orientierten Dosistitrierung kann sich allerdings herausstellen, daß bis zu 80.000 Einheiten Lipase pro Hauptmahlzeit und mehr benötigt werden. Die Enzymsubstitution pro Mahlzeit hat sich somit an der Fettzufuhr, sowie dem Ausmaß der Einschränkung der Pankreasfunktion zu orientieren. Dies gilt sowohl für Hauptmahlzeiten als auch für Zwischenmahlzeiten.

Faktoren, welche die Aktivität oral zugeführter Lipase im Duodenum beeinträchtigen können, sind die Empfindlichkeit von Lipase gegenüber Inaktivierung durch Säure oder proteolytische Enzyme sowie eine mit der Entleerung der

Nahrung aus dem Magen nicht koordinierte Entleerung der Lipase. Mit modernen Darreichungsformen, in denen die Enzyme in Form von mit einem säureresistenten Überzug versehenen Granula verabreicht werden, die klein genug sind, daß sie sich nach Durchmischung mit der Nahrung im Magen mit dieser durch den Pylorus entleeren, stellen diese Faktoren allerdings heute kein wesentliches Problem mehr dar.

Ein Schlüsselfaktor in der Enzymtherapie ist die Compliance und das Therapieverständnis der Patienten, welches ein grundlegendes Verständnis über den Zweck der Therapie einschließt. Im Rahmen der Aufklärung ist es sinnvoll, die Patienten darüber zu informieren, daß die Enzymsubstitution dazu dient, um für jene Menge an Fett, die zugeführt wird, die Funktion der Bauchspeicheldrüse zu ergänzen oder ganz zu ersetzen. Um den Patienten ein gewisses Maß an Flexibilität bei ihrer Nahrungsaufnahme zu ermöglichen, empfiehlt es sich, von einer Tagesdosis der Pankreasenzyme auszugehen, die je nach Größe und Fettgehalt auf die Haupt- und Zwischenmahlzeiten aufgeteilt werden. Dies steht im Gegensatz zu einer von den Patienten gelegentlich fälschlicherweise durchgeführten z. B. „3 x 2 Kapseln-Therapie“, die keine Rücksicht auf den unterschiedlichen Enzymsubstitutionsbedarf der unterschiedlich großen Mahlzeiten nimmt und gleichzeitig Zwischenmahlzeiten nicht substituiert. Zu diesem Therapieverständnis gehört auch, daß die Pankreasenzyme während der Mahlzeit (evt. fraktioniert nach den ersten Bissen, während und gegen Ende der Mahlzeit) eingenommen werden.

Die Ursache für ein ungenügendes Ansprechen auf hohe Enzymdosen kann in einem zu niedrigen pH im Duodenum liegen, welcher zu einer Zerstörung der Lipase und zu einer Präzipitation von Gallensäuren führt. Im Rahmen der Pankreasinsuffizienz kommt es auch zu einer Reduktion der pankreatischen Bikarbonatsekretion. In diesem Fall sollen Protonenpumpenhemmer in Standarddosierung (einmal oder evt. zweimal täglich) zur Anhebung des pH über 5,0 eingesetzt werden [19]. Eine weitere Ursache von mangelhaftem Ansprechen auf Enzymsubstitution ist eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms, die bei bis zu 40 % der Patienten gefunden wird. Diese ist mit Antibiotika (in Frage kommen orale Tetrazykline, Gyrasehemmer oder Metronidazol) zu therapieren.

Ein Vorschlag für das Vorgehen bei oraler Enzymsubstitution findet sich in Tabelle 3.

Insulin bei pankreatoprivem Diabetes

Das Therapieziel ist die Verhinderung einer Glukosurie. Von einer zu starken Absenkung der Blutzuckerspiegel ist abzuraten, da aufgrund des gleichzeitigen Mangels an Glukagon ein hohes Hypoglykämierisiko besteht.

Tabelle 3: Vorgehen bei oraler Enzymsubstitution

Orale Enzymsubstitution: 20.000–40.000 U/Hauptmahlzeit; 5.000–25.000 U/Zwischenmahlzeit
↓
Compliance überprüfen; Dosiserhöhung auf bis zu 80.000 U/Mahlzeit
↓
Hemmung der Magensäuresekretion: PPI Standarddosis 1 bis 2 x/Tag
↓
Untersuchung auf bakterielle Fehlbesiedelung
↓
Ersatz von Fett durch mittelkettige Triglyzeride

Teil III: Endoskopische und chirurgische Therapie

R. Schöfl, H. Hammer, J. Hammer

Einleitung

Wenn man dem pathophysiologischen Konzept der Schmerzentstehung bei chronischer Pankreatitis durch Überdruck im Pankreasgangsystem Glauben schenkt, so sollten interventionelle oder chirurgische Maßnahmen, die zu einer Dekompression führen, den Schmerz lindern oder beseitigen. Ebenso sollte die Drainage von Zysten Schmerzen, Infektion des Zysteninhalts und Kompressionserscheinungen von Nachbarorganen verhindern. Die Neurolyse am Plexus coeliacus zielt darauf ab, die Schmerzleitung zu unterbrechen. Die Resektion von Teilen der Bauchspeicheldrüse beseitigt den Schmerzsprung unabhängig vom pathophysiologischen Entstehungsmechanismus. Sekundäre Engstellen an den Gallenwegen oder im Zwölffingerdarm werden endoskopisch interventionell oder chirurgisch durch Umgehung behandelt. Eine Literaturübersicht über die gegenwärtigen Standards der endoskopischen Therapie der chronischen Pankreatitis findet sich in den Referenzen [20–23].

Indikationen zur endoskopischen Gangdrainage

Bei pankreastypischen Schmerzen und Nachweis einer Stenose im Hauptgang des Caput oder Corpus des Pankreas ist – entsprechende lokale Kompetenz vorausgesetzt – ein endoskopischer Drainageversuch sinnvoll. Aus der prästenotischen Dilatation läßt sich auf die Wirksamkeit der Stenose schließen. Singuläre und kurzstreckige Stenosen sind einfacher zu behandeln als multiple oder langstreckige. Stenosen in der Cauda des Pankreas sind einer endoskopischen Therapie kaum zugänglich. Prästenotisch liegende Steine sollten mitentfernt werden.

Bei Vorliegen eines kompletten oder inkompletten Pankreas divisum und pankreastypischer Schmerzen ist eine Drainage über die Minorpapille sinnvoll. Dabei sprechen Patienten mit akut rezidivierenden Beschwerden besser an als Patienten mit chronischen Schmerzen.

Patienten mit pankreastypischen Schmerzen und normalem Gangsystem, evtl. mit phasischem Anstieg der Pankreasenzyme, lassen nach Ausschluß anderer Möglichkeiten einer Pankreatitis an eine Dyskinesie des Pankreasphinkters denken. Der Nachweis sollte durch Manometrie (bei uns unüblich) oder Botulinumtoxin-Probeinjektion geführt werden und im positiven Fall eine Papillotomie des Pankreasphinkters begründen.

Die exokrine Pankreasinsuffizienz und morphologische Veränderungen am Gang ohne Schmerzen sind heute keine Indikation für eine endoskopische Intervention.

Durchführung der endoskopischen Gangdrainage

Nach selektiver Gangsondierung mit dem Führungsdraht wird der Pankreasphinkter gespaltet. Stenosen werden nach Überwindung mit dem Führungsdraht eventuell dila-

tiert oder bougiert und dann eine Kunststoffprothese eingelegt. Der Stentdurchmesser sollte so groß wie aufgrund der anatomischen Situation möglich gewählt werden, die Stentlänge bei ausreichender Überbrückung der Stenose so kurz wie möglich gehalten werden. Mobile Konkremete werden mit Pankreas-Ballonkatheter oder Pankreas-Körbchen zu entfernen versucht. Wenn das nicht möglich ist oder der Stein eingeklemmt ist, wird eine nasopankreatische Sonde eingelegt und die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) des Konkremets geplant. Nach einer variablen Anzahl von ESWL-Sitzungen erfolgt eine neuerliche ERCP zur Fragmententfernung und Protheseneinlage.

Die Drainagedauer sollte üblicherweise 4–12 Monate betragen, je weniger das Gangsystem verändert ist, desto kürzer, um sekundäre Gangschäden zu vermeiden. Die Prothesen sollten alle 3–6 Monate gewechselt werden, um akute Pankreatitisschübe bei Prothesenokklusion zu vermeiden.

Prinzipiell sind alle genannten Techniken auch an der Minorpapille anwendbar, aber schwieriger und etwas seltener erfolgreich. Durch intravenöse Gabe von Sekretin kann die Sondierung der Minorpapille erleichtert werden.

Experimentell werden heute die Rekanalisation von Stenosen mit Stentretreiver oder Hochfrequenzstrom sowie die endosonographisch gezielte Gangdrainage durch Magen- oder Duodenalwand in Studien evaluiert.

Indikation zur endoskopischen Pseudozystendrainage

Pankreaspseudozysten, die im Rahmen einer akuten Pankreatitis entstehen, sollten mindestens 4–6 Wochen beobachtet werden, bevor sie interventionell behandelt werden, da sich in dieser Zeit etwa die Hälfte spontan zurückbildet. Nur bei Infektion oder bedrohlicher Kompression von Nachbarorganen kann bei erhöhtem Risiko früher interveniert werden. Pankreaspseudozysten sollten nur dann behandelt werden, wenn Beschwerden vorliegen: entweder Schmerzen oder eine Obstruktion des Duodenums oder des Gallengangs.

In jedem Fall ist es wichtig, zwischen zystischen Tumoren und Pseudozysten zu differenzieren. Typisch für die Pseudozyste ist der hohe Amylasegehalt bei niedrigem CEA-Spiegel und negativer Zytologie. Die Analyse des Zysteninhalts ist bei differentialdiagnostischen Problemen oder aber während der endoskopischen Drainage angezeigt. Pankreaspseudozysten können auch als Folge einer Gangobstruktion durch einen malignen Pankreastumor entstehen. Auf diese Möglichkeit ist in der Abklärung zu achten.

Durchführung der endoskopischen Pseudozystendrainage

Nach ERCP zum evtl. Nachweis einer Gangkommunikation der Pseudozyste und Endosonographie zum Ausschluß von Gefäßen im Punktionsweg werden Gang-kommunizierende

Zysten, wenn möglich, transpapillär mit einem Doppelpigtail-Stent drainiert, nicht kommunizierende Zysten transduodenal oder transgastrisch durch Punktion mit einem Nadelpapillotom. Es erfolgt in jedem Fall eine Sekretaspiration zum Ausschluß eines zystischen Tumors mit Bestimmung von Amylase, CEA und Zytologie. Der Punktionstrakt wird mit Ballon oder Zystotom erweitert und ein oder mehrere Doppelpigtail-Endoprothesen (7–10 F) eingelegt. Bei infizierten Zysten hat sich die zusätzlich Einlage einer nasozystischen Verweilsonde zum Spülen bewährt. Der Eingriff ist prinzipiell auch nur unter endosonographischer Kontrolle möglich. Die Prothesen werden bis zur Entleerung der Zyste, zumindest aber vier Wochen belassen. Dann können sie entfernt werden oder aber auch bis zum Spontanabgang verbleiben.

Experimentell werden heute auch Flüssigkeitsansammlungen und Abszesse im Rahmen einer akuten Pankreatitis, auch bei Vorliegen von Nekrosen oder Sequester, endoskopisch behandelt.

Indikation zur interventionellen Therapie einer Gallengangstenose

Gallengangstenosen im Rahmen der chronischen Pankreatitis sollten nur behandelt werden, wenn sie zu Ikterus oder Cholangitis geführt haben.

Bei den typischerweise glatt begrenzten, trichter- oder sanduhrförmigen Stenosen des distalen Gallengangs im Rahmen einer chronischen Pankreatitis ist es bei der ERCP jedesmal sinnvoll, zum Malignomausschluß Gewebe mit Zange und Bürste zu entnehmen. Die Einlage einzelner Plastikendoprothesen ist unzureichend, da die Stenose praktisch immer nach Entfernen der Prothese wiederkehrt. Ein neuer Ansatz mit der Implantation multipler paralleler Plastikstents in den Choledochus für eine Gesamtdrainagedauer von einem Jahr ist vielversprechend, aber noch nicht in seinem Wert endgültig beurteilbar. Metallstents haben sich in dieser Indikation nicht bewährt. Bei Versagen der interventionellen Therapie ist die Operation indiziert.

Duodenalstenose

Eine Duodenalstenose im Rahmen einer chronischen Pankreatitis sollte, wenn sie Beschwerden macht, chirurgisch behandelt werden. Die endoskopische Dilatation verspricht keinen wesentlichen Erfolg.

Chirurgische Therapie

Bei chronischer Pankreatitis ist ein chirurgisches Vorgehen indiziert,

- wenn Verdacht auf das Vorliegen eines Malignoms anstatt einer chronischen Pankreatitis oder in einer chronischen Pankreatitis besteht,
- wenn eine symptomatische Duodenalstenose vorliegt,
- bei Abszessen und Zysten mit Sequester (ausgenommen endoskopische experimentelle Therapieansätze in Studien in dieser Indikation),
- wenn es zu einem primären oder sekundären Versagen der Endotherapie kommt,
- wenn Gangdrainage, Steinentfernung oder Zystendrainage technisch nicht erfolgreich sind,
- wenn durch die Drainage keine Schmerzarmut oder Schmerzfreiheit erzielbar ist,

- wenn die Schmerzen trotz abgeschlossener Endotherapie wiederkehren und
- wenn ein symptomatisches Rezidiv der Gallengangstenose nach endoskopischer Therapie auftritt.

In die Entscheidung mit einbezogen werden sollte natürlich die Präferenz des Patienten sowie die lokale Verfügbarkeit und Expertise.

Durchführung der chirurgischen Therapie

Die Chirurgie unterscheidet zwischen Drainageverfahren wie der Pankreatikojejunostomie oder der Pankreatikogastrostomie und resezierenden Verfahren wie der Pankreas-kopfresektion in ihren verschiedenen Varianten oder der Pankreaslinksresektion. Klinischer Erfolg mit Schmerzfreiheit kann durch Drainageverfahren in 60–80 %, durch resezierende Verfahren in etwa 90 % erreicht werden.

Blockade des Plexus coeliacus

Der Eingriff kann endosonographisch gezielt, perkutan CT-gezielt oder intraoperativ durchgeführt werden. Generell kommt die Plexusblockade dann zur Anwendung, wenn durch andere Verfahren keine Schmerzfreiheit erreicht werden kann. Die langfristigen Erfolgsaussichten, um damit Schmerzfreiheit zu erreichen, sind nur mäßig gut.

Langzeitbetreuung von Patienten nach einem endoskopischen Eingriff

Nach endoskopischer Therapie – solange der Patient eine Endoprothese in sich trägt – sollen klinische Visiten mindestens alle zwei Monate stattfinden. Pankreasstents sollen generell alle sechs Monate gewechselt werden, wenn eine längerfristige Drainage geplant ist, Gallengangstents alle drei Monate.

Im Rahmen der klinischen Kontrollen soll zumindest alle sechs Monate eine Sonographie und eine Bestimmung von CA19-9 erfolgen, bei Symptomen oder aber einmal im Jahr Elastase im Stuhl und HbA1C gemessen werden. Generell erfordern alle interventionellen Maßnahmen eine gute Kooperation des Patienten, um die Kontrolltermine und programmiertes Wechseln der Prothesen wahrzunehmen.

Prognose

Aus einer kleinen randomisierten Vergleichsstudie von endoskopischer und chirurgischer Therapie wissen wir, daß nach fünf Jahren 61 % nach Endotherapie, aber 86 % nach chirurgischer Therapie vollständig oder teilweise schmerzfrei waren. Unkontrollierte Studien zur endoskopischen Gangdrainage zeigen anhaltende klinische Besserung in 59–86 % der Fälle nach 3–5 Jahren. Auch wenn zusätzlich Pankreassteine vorliegen, sind die Ergebnisse sehr ähnlich. Eine Operation wird nach 2–3 Jahren in 3–17 % der Patienten notwendig. Die Ergebnisse bei Pankreas divisum und akut rezidivierendem klinischem Verlauf sind sehr ähnlich, bei chronischem Verlauf etwas schlechter.

Die endoskopische Pseudozystendrainage führt in 52–89 % zum klinischen Erfolg, Rezidive treten in 5–27 % der Patienten im Verlauf von 1–7 Jahren Nachbeobachtungszeit auf.

Komplikationen der endoskopischen Therapie sind bei Gangdrainage selten, bei Pseudozystendrainage häufig (5–25%), eine Mortalität von ca. 1% muß bedacht werden.

Die endoskopische Therapie von Gallengangsstenosen bei chronischer Pankreatitis war in der Vergangenheit nur passager erfolgreich, sehr gute Erfahrungen mit multiplen parallelen Stents bedürfen noch der Bestätigung.

Die endosonographisch gezielte Plexusblockade zeigt bei etwa der Hälfte der Patienten eine vorübergehende Wirkung, die aber nur in wenigen Fällen länger als sechs Monate anhält.

Weiterbestehender Alkohol- und Nikotinkonsum sind negative Prädiktoren des klinischen Verlaufs. Mit der Entstehung eines sekundären Adenokarzinoms bei einer chronischen Pankreatitis muß in ca. 4% – auf die gesamte Lebensdauer – gerechnet werden. Die Lebenserwartung von Patienten mit chronischer Pankreatitis ist reduziert, die Mortalität in 25 Jahren wird mit ca. 50% angegeben, allerdings nur bei 20% durch eine Komplikation der Pankreas-erkrankung.

Literatur (Teil 1–3):

1. Tandon RK, Sato N, Garg PK. Chronic pancreatitis. Asia-Pacific consensus report. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 508–18.
2. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682–707.
3. Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endoscopy* 2002; 65: S226–S230.
4. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2256–70.
5. Papachristou GI, Whitcomb DC. Etiopathogenesis of chronic pancreatitis: a genetic disease with some precipitating factors? In: Dominguez-Munoz JE (ed). *Clinical Pancreatology for Practicing Gastroenterologists and Surgeons*. Blackwell, Malden, MA, USA 2005; 192–200.
6. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, Cavallini G. Controversies in clinical pancreatolo-

- gy: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 2003; 27: 1–13.
7. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973; 288: 813–5.
 8. Homma T, Harada H, Koizumi M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Pancreas* 1997; 15: 14–5.
 9. Clain JE, Pearson RK. Diagnosis of chronic pancreatitis: is a gold standard necessary? *Surg Clin North Am* 1999; 79: 829–45.
 10. Chari ST, Singer MV. The problem of classification and staging of chronic pancreatitis: proposal based on current knowledge and its natural history. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 949–60.
 11. Hammer HF, Krejs GJ. Diagnostik und Staging des Pankreaskarzinoms. *Acta Chir Austriaca* 1997; 29: 251–3.
 12. Di Sebastiano P, Weigand MA, Köninger J, diMola F, Friess H, Büchler MW. Conservative treatment of pain in chronic pancreatitis: guidelines for clinical routine. In: Dominguez-Munoz JE (ed). *Clinical Pancreatology for Practicing Gastroenterologists and Surgeons*. Blackwell Publishing, Malden, USA, 2005; 273–9.
 13. AGA Technical Review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 15: 765–76.
 14. Mössner J, Keim V, Niederau C et al. Guidelines for therapy of chronic pancreatitis. Consensus Conference of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases. *Z. Gastroenterol* 1998; 36: 359–67.
 15. Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2032–5.
 16. Dominguez-Munoz JE. Management of maldigestion in chronic pancreatitis: a practical protocol. In: Dominguez-Munoz JE (ed). *Clinical Pancreatology for Practicing Gastroenterologists and Surgeons*. Blackwell Publishing, Malden, USA, 2005; 288–93.
 17. Dutta SK, Bustin MP, Russell RM, Costa BS. Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency. *Ann Int Med* 1982; 97: 549–52.
 18. Montalto G, Soresi M, Carroccio A et al. Lipoproteins and chronic pancreatitis. *Pancreas* 1994; 9: 137–8.
 19. DiMagno EP. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 477–86.
 20. Veltzke-Schlieker W, Adler A, Abou-Rebyeh H, Wiedenmann B, Roesch T. Endoskopische Therapie der akuten und chronischen Pankreatitis. *Internist* 2005; 46: 166–74.
 21. Delhaye M, Arvanitakis M, Bali M, Matos C, Deviere J. Endoscopic therapy for chronic pancreatitis. *Scand J Surg* 2005; 94: 143–53.
 22. Monkemuller KE, Kahl S, Malfertheiner P. Endoscopic therapy of chronic pancreatitis. *Dig Dis* 2004; 22: 280–91.
 23. Neuhaus H. Therapeutic pancreatic endoscopy. *Endoscopy* 2004; 36: 8–16.

IMPRESSUM

Herausgeber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

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

Layout:

Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf

Druck:

Ueberreuter Print GmbH
2100 Korneuburg, Industriestr. 1

Erscheinungsort:
3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4 x im Jahr.

Abonnement:

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

Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder, sondern fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.

Angaben von Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen usw. erfolgen außerhalb der Verantwortung der Redaktion und des Verlages und sind vom jeweiligen Anwender im Einzelfall auf ihre Richtigkeit zu prüfen. Eine Markenbezeichnung kann geschützt sein, auch wenn beim Namen kein Hinweis auf ein Schutzrecht angegeben ist.

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.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)