Journal für
Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen
Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Aktuelles: 4. Kreon(R) Advisory Board Meeting: Internationales Expertengespräch über die Interaktion zwischen exokriner und endokriner Pankreasinsuffizienz

Bucher K

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2010; 8 (1), 24-30

Homepage:

www.kup.at/gastroenterologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie
www.oeggh.at

ÖGGH

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

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

P.b.b. 03Z035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

4. Kreon® Advisory Board Meeting: Internationales Expertengespräch über die Interaktionen zwischen exokriner und endokriner Pankreasinsuffizienz

K. Bucher

Einführung

Seit 2006 findet das jährliche Kreon® Advisory Board Meeting in Deutschland, Österreich und der Schweiz eine sehr positive Resonanz. Im Oktober 2009 wurde die erfolgreiche Reihe mit dem 4. länderübergreifenden Kreon® Advisory Board Meeting in Genf fortgesetzt. Wie zuvor trafen sich Spezialisten auf dem Gebiet der exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz, um neue Aspekte in diesem Indikationsgebiet zu diskutieren.

Bei der Zusammenstellung des wissenschaftlichen Programms wurde besonders auf den interdisziplinären Charakter der Veranstaltung Wert gelegt und somit eine Plattform für den Informationsaustausch zwischen Gastroenterologen, Diabetologen und Mukoviszidosespezialisten geschaffen.

Die Experten diskutierten die neuesten Ergebnisse aus Untersuchungen zu Pathogenese und Symptomen der exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz, sowie zu den Interaktionen zwischen der exokrinen und endokrinen Funktion des Pankreas.

Darüber hinaus tauschten Fachexperten praxisrelevante Informationen aus. Man war sich darüber einig, dass ein interdisziplinärer Wissensaustausch eine wichtige Voraussetzung für ein optimales Management der Patienten mit Störungen der Pankreasfunktion ist.

An dem 4. Kreon® Advisory Board Meeting nahmen folgende Experten teil: **Professor Jean-Louis Frossard** und **Professor Jacques Philippe** (Universität Genf, Schweiz), **Professor Christoph Beglinger** (Universität Basel, Schweiz), **Professor Gerd Dockter** (Universität Homburg/Saar, Deutschland), **Professor Philip Hardt**, (Justus-Liebig-Universität Gießen, Deutschland), **Professor Heinz Hammer** (Medizinische Universität Graz, Österreich), sowie **Professor Helmut Ellemunter** (Cystische Fibrose Zentrum Innsbruck, Österreich).

In Zusammenhang mit der Anatomie, Histopathologie und Pathophysiologie des Pankreas betonte **Professor Jean-Louis Frossard**, dass intakte Azini die Grundvoraussetzung für die Produktion von exokrinen Sekreten (Cholezystokinin und Pankreassaft) durch das Pankreas (griech.: *pan* = alles, *kreas* = Fleisch) bilden. Wenn nur einzelne isolierte Azinuszellen angeregt werden, findet keine exokrine Sekretion statt. Die relativ häufig festgestellten Fusionsdefekte (Funktionsausfall einzelner Azinuszellen) führen dagegen nicht unbedingt zu einer Beeinträchtigung der Pankreasfunktion.

Bei Gesunden produzieren die duktalen Pankreaszellen Bikarbonat und Sekretin zur Abgabe in den Dünndarm. In den Azinuszellen findet die Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin statt, das ebenfalls in den Dünndarm sezerniert wird. Bei akuter und chronischer Pankreatitis erfolgt die Enzymfreisetzung dagegen nicht in den Dünndarm, sondern bereits intrazellulär in die Azinuszellen. Dies hängt mit den immunmodulatorischen Prozessen der Inflammation zusammen, die eine pathogene Kaskade auslösen: Erhöhte Trypsinspiegel verursachen Nekrose, Fibrose und Globularisation.

Bis zur ersten Schmerzattacke vergehen durchschnittlich 10–18 Jahre. Innerhalb von 10 Jahren nach der ersten Attacke ist das Risiko für Diabetes mellitus, Zirrhose und Steatorrhö erhöht. In den folgenden Jahren wird das Pankreasparenchym allmählich durch fibrotisches Gewebe ersetzt. Zur Erklärung dieses Krankheitsverlaufes wurden 2 Hypothesen formuliert: Die „Intraductal-plug"-Hypothese, welche eine Verlegung der Drüsengänge durch eine Anhäufung von Proteinpräzipitaten postuliert, und die Nekrose-Fibrose-Theorie, derzufolge Sternzellen als Folge einer längeren Alkoholexposition für die zunehmende Fibrose verantwortlich sind.

Verschiedene Autoren konnten nachweisen, dass die Pankreaskarzinomhäufigkeit bei Patienten mit chronischer Pankreatitis um das 3–16-Fache und bei Diabetikern ungefähr um das 4-Fache erhöht ist. Demnach stellen chronische Pankreatitis und Diabetes mellitus scheinbar unabhängige Risikofaktoren für ein Pankreaskarzinom dar. Beachtet man jedoch, dass 2 von 3 Patienten mit Pankreaskarzinom und Diabetes mellitus eine negative Familienanamnese für Diabetes mellitus haben, dann scheint bereits bei diesen Patienten auch schon eine exokrine Pankreaspathologie vorzuliegen. Es empfiehlt sich daher, bei Diabetikern > 50 Jahren mit negativer Familienanamnese für Diabetes mellitus ein Pankreatitisscreening durchzuführen. Es besteht jedoch noch kein Konsens, welche Untersuchungsmethode für die Diagnose einer Pankreatitis am besten geeignet ist: die Oberbauchsonographie, die Computertomographie oder die Bestimmung des CA 19-9 (Carbohydrate Antigen 19-9) oder des K-RAS- (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue-) Gens.

Einen weiteren Beitrag zum Thema Pathophysiologie der Interaktionen zwischen endokriner und exokriner Pankreasinsuffizienz lieferte **Professor Heinz Hammer**. Im Zusammenhang mit der Substitution von Pankreasenzymen ist ein historischer Präzedenzfall bekannt: Bereits 1864 gelang es Dr. Johann Alexander Fles, die exokrine Pankreasinsuffizienz eines Diabetikers erfolgreich mit Pankreasextrakten zu behandeln.

Der pankreoprive Diabetes mellitus ist eine bekannte Spätfolge der chronischen Pankreatitis. Mit zunehmender Parenchymzerstörung, die im Laufe der Jahre bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und exokriner Pankreasinsuffizienz

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

stattfindet, treten Verkalkungen auf und gehen die Schmerzen zurück, während gleichzeitig der Bedarf an Lipase steigt. Die erforderliche Menge an substituierter Lipase im Duodenum beträgt mindestens 200–400 Ph.Eur.-Einheiten für jede Minute bzw. mindestens 25.000–50.000 Ph.Eur.-Einheiten Lipase für die ersten 120 Minuten der Verdauung. Wenn das Parenchym fast vollständig (ab 90 %) zerstört ist, treten zunächst eine Steatorrhö und später ein Diabetes mellitus auf. Bei Patienten, die sich einer Pankreasteilresektion unterziehen müssen, ist – wie nicht anders zu erwarten – die Wahrscheinlichkeit eines Diabetes mellitus umso größer, je ausgedehnter die Pankreatektomie ist. Pankreasteilresektionen der Cauda führen aufgrund der größeren Dichte von Langerhans'schen Inseln ebenfalls zu einem pankreopriven Diabetes mellitus.

In der jüngeren Vergangenheit wurde auch ein Zusammenhang zwischen Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes und exokriner Pankreasinsuffizienz bekannt. In den meisten Fällen besteht eine gewisse Korrelation zwischen exokriner Pankreasinsuffizienz und Diabetes mellitus, d. h. wenn die Schwere eines dieser beiden Krankheitsbilder zunimmt, nimmt auch die Schwere des anderen Krankheitsbildes zu.

Bei Diabetikern ist die Prävalenz einer milden bis mäßigen exokrinen Pankreasinsuffizienz erhöht: Diese Prävalenz beträgt bei Typ-1-Diabetikern 25–80 % und bei Typ-2-Diabetikern 10–75 %. Bei Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus (IDDM) ist die exokrine Pankreasinsuffizienz bei kurzer Diabetesdauer stärker ausgeprägt, es handelt sich in der Regel um ein Ereignis, das frühzeitig im Laufe der Diabetes-Erkrankung auftritt und nicht fortschreitet. Bislang ist noch nicht bekannt, ob es sich um ein Autoimmunphänomen handelt. Zur Therapie gehören ein striktes Alkoholverbot, 6–8 Mahlzeiten täglich (Diabetesdiät, jedoch nicht fettreduziert), eine adäquate Substitution von Pankreasenzymen sowie die Option eines Wechsels zu Insulin.

Bei manchen Patienten ist bereits vor dem Auftreten einer mäßigen exokrinen Pankreasinsuffizienz eine stark ausgeprägte endokrine Pankreasinsuffizienz nachweisbar. Wären bei diesen letzteren Patienten die klinischen Symptome die Folge einer anhaltenden Zerstörung des Drüsengewebes, so wäre die exokrine Pankreasinsuffizienz stärker ausgeprägt [1]. Eines ist jedoch klar: Ein seit Langem bestehender Diabetes mellitus verursacht eine Atrophie des Pankreasgewebes und

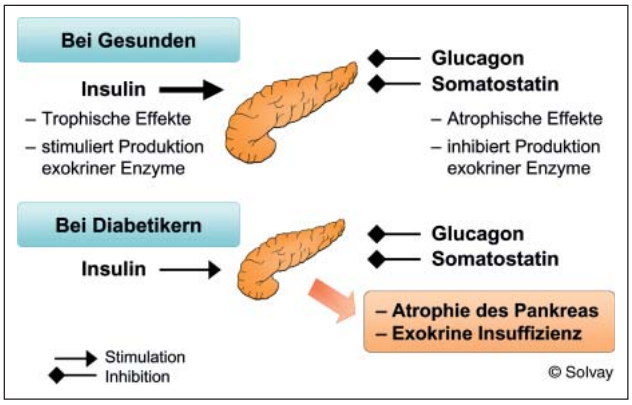

Abbildung 1: Exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz / Imbalance von stimulatorischen und inhibitorischen Insel-Hormonen (insulär-acinäre Achse). Nach [2].

damit auch eine exokrine Pankreasinsuffizienz. Den zugrundeliegenden Mechanismus erklärt man sich folgendermaßen: Im Bereich der Langerhans'schen Inseln fließt das Blut von den zentral gelegenen endokrinen Anteilen des Pankreas weiter zum exokrinen Parenchym. Dies bedeutet, dass die exokrinen Azinuszellen einer hohen Konzentration von endokrinen Faktoren ausgesetzt sind. Bei Diabetikern ist eine Störung des insuloazinären portalen Systems mit einem Ungleichgewicht zwischen trophischen (Insulin) und atrophischen Hormonen (Glukagon, Somatostatin, pankreatisches Polypeptid) nachweisbar. Bei der histologischen Untersuchung erscheinen Azini und Azinuszellen atrophisch, es sind keine Halos mehr nachweisbar, und es finden sich Zeichen einer exokrinen Insuffizienz (Abb. 1).

Ergebnisse aus einer retrospektiven Kohortenstudie, in der der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und exokriner Pankreasinsuffizienz untersucht wurde, haben gezeigt, dass Typ-2-Diabetiker im Vergleich zu Nichtdiabetikern auch ein 2,8-fach erhöhtes Risiko für eine akute Pankreatitis (95 %-Konfidenzintervall: 2,6–3,1) und ein 1,9-fach (1,8–2,0) erhöhtes Risiko für eine Gallenwegserkrankung (Falldefinition: Cholelithiasis, akute Cholezystitis oder Cholezystektomie) haben. Bei jüngeren Typ-2-Diabetikern war das Pankreatitis-Risiko am höchsten: Das Risiko erhöhte sich bei Typ-2-Diabetikern < 45 Jahren um den Faktor 5,3 (4,3–6,4) und ab 45 Jahren um den Faktor 2,4 (2,2–2,7) [3].

So wie ein Diabetes mellitus einem Pankreaskarzinom vorausgehen kann, kann ein Pankreaskarzinom wiederum eine ausgeprägte diabetogene Wirkung haben. Nach operativer Entfernung des Pankreaskarzinoms geht der Diabetes mellitus jedoch wieder zurück. Ein bei einem Pankreaskarzinom-Patienten neu aufgetretener Diabetes mellitus ist daher wahrscheinlich kausal auf den Tumor zurückzuführen. Könnte man einen Pankreaskarzinom-spezifischen Biomarker identifizieren, so hätte man die Möglichkeit, Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes mellitus auf das Vorhandensein eines Pankreaskarzinoms zu screenen [4].

Die zunehmende Adipositas in den Industrieländern hat die klinischen Zeichen und Symptome verschiedener Malabsorptionsstörungen wie der Zöliakie und der Pankreaserkrankungen verändert. Ein Körpergewichtsverlust zählt nicht mehr zu den typischen Symptomen einer Malabsorption; in den USA ist im Gegenteil ein großer Teil der Zöliakiepatienten übergewichtig. Bei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz und Diabetes mellitus treten abdominelle Symptome wie Blähungen und weiche Stühle/Durchfälle mittlerweile recht häufig auf (wegen der Verwendung von Zuckerersatzstoffen wie z. B. Fruktose oder Sorbit, Metformin, einer autonomen diabetischen Neuropathie, etc.). Sind diese Symptome aber klinisch relevant? Werden die Malabsorptionssymptome durch eine exokrine Pankreasinsuffizienz verursacht, so können sie durch Substitution von Enzymen gelindert werden, bislang ist jedoch noch nicht bekannt, ob eine Enzymsubstitution den Verlauf des Diabetes mellitus beeinflussen kann. Problematisch ist nach wie vor das Fehlen eines generell sensitiven Testverfahrens zur Bestimmung der exokrinen Pankreasfunktion bei allen Schweregraden. Zumindest sind aber reduzierte Elastase-1-Konzentrationen im Stuhl bei exokriner Pankreas-

insuffizienz mit duktalen Veränderungen und/oder Kalzifizierungen nachweisbar.

Professor Philip Hardt referierte über die exokrine Pankreasinsuffizienz und ihre signifikanten Interaktionen mit dem endokrinen Pankreas aus der Sicht des Diabetologen und Gastroenterologen. Aus zahlreichen Studienergebnissen, die sowohl auf direkten als auch auf indirekten Funktionstests basieren, geht hervor, dass die Prävalenz der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Typ-1-Diabetikern bei bis zu 51 % und bei Typ-2-Diabetikern bei ca. 32 % liegt.

Auch die Steatorrhö als klinischer Hinweis auf eine Pankreasfunktionsstörung findet sich bei Patienten mit Diabetes mellitus und auffälligen Funktionsuntersuchungen häufig: In einer 2003 durchgeführten internen Studie, an der Diabetiker mit niedrigen fäkalen Elastase-1-Werten teilnahmen (< 100 µg/g), hatten lediglich 40 % der Probanden eine normale Fettverdauung; bei 60 % der Probanden war die Fettausscheidung im Stuhl erhöht [5] (Abb. 2).

In dieser Studie wurden insgesamt 101 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und schwerer exokriner Pankreasinsuffizienz (fäkale Elastase 1 < 100 µg/g) auf das Vorliegen einer Steatorrhö untersucht. Besonders häufig pathologisch war die Fettausscheidung im Stuhl bei Probanden mit niedriger fäkaler Elastase 1 (< 100 µg/g); bei 20 % der Probanden lag der Fettresorptionskoeffizient < 90 %. Die Autoren vermuteten, dass exokrine Pankreaserkrankungen sowohl bei Diabetikern als auch bei Nichtdiabetikern häufiger sind, als bislang angenommen. Hierfür sprechen auch Ergebnisse aus Autopsiestudien, die gezeigt haben, dass bei 13 % einer „normalen“ Population ein Pankreasschaden vorliegt. Im Jahr 2006 bestätigte Cavalot die Korrelation zwischen niedrigen Konzentrationen der pankreatischen Elastase 1 und dem Auftreten einer Steatorrhö bei Patienten mit Diabetes mellitus [6].

Ewald et al. [7] untersuchten Patienten mit Diabetes mellitus auf Risikofaktoren (fortgeschrittenes Alter, längere Diabetesdauer, erhöhte Hb_{A1c}- und C-Peptid-Werte) für eine reduzierte exokrine Pankreasfunktion, gemessen anhand der fäkalen Elastase 1. Es fand sich eine hohe Korrelation zwischen er-

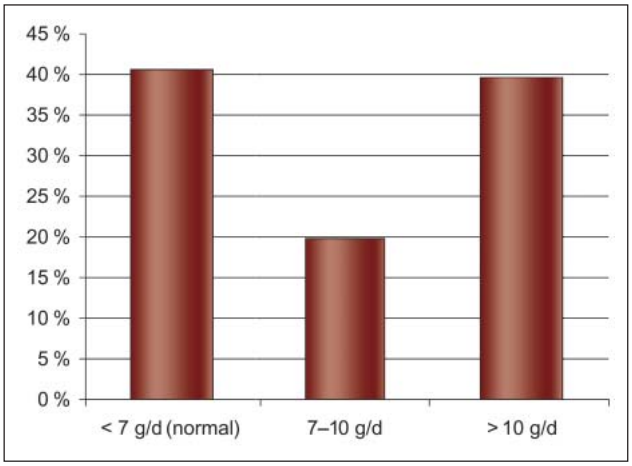

Abbildung 2: Steatorrhö bei FEC < 100 µg/g. Prozentualer Anteil pathologischer Befunde der Fettdigestion bei 101 Patienten mit Elastase-1-Konzentrationen < 100 µg/g. Mod. nach [5].

niedrigten fäkalen Elastase-1-Werten und einer längeren Diabetesdauer sowie eine mittlere Korrelation mit pathologischen Hb_{A1c}-Werten, jedoch keine Korrelation mit einem fortgeschrittenen Alter. In der gleichen Studie wurde bei 30 % der Patienten der Diabetes-Typ in einen pankreopriven Diabetes (Typ 3c) reklassifiziert. Die Reklassifizierung erfolgte anhand von morphologischen Veränderungen, einer reduzierten Organfunktion und des Fehlens von Autoimmunphänomenen. Das Krankheitsbild des pankreopriven Diabetes scheint deutlich häufiger vorzukommen, als bislang angenommen. Patienten mit herkömmlichen Formen eines Diabetes haben aber auch aus verschiedenen Gründen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer exokrinen Pankreasinsuffizienz oder Atrophie: Gestörtes Gleichgewicht zwischen stimulierenden und hemmenden Inselzellhormonen (insuloazinäre Achse), Komplikationen des Diabetes mellitus (Angiopathie, Neuropathie, Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, wiederholte Azidoseepisoden) und gleichzeitige Schädigung des exokrinen und endokrinen Gewebes (bedingt z. B. durch Autoimmunphänomene oder virale Infektionen).

Prävalenz des pankreopriven Diabetes (Typ 3c) und der chronischen Pankreatitis

Sekundär im Rahmen einer Pankreaserkrankung auftretende Diabetes-mellitus-Fälle stellen offenbar ein unterdiagnostiziertes und relativ häufiges Krankheitsbild dar. Die Diagnose der möglicherweise auch unterdiagnostizierten Pankreatitis (sowohl akut als auch chronisch) beruht auf funktionellen und morphologischen Veränderungen. Klinisch gesehen beträgt die Prävalenz der chronischen Pankreatitis < 1 %, gemessen an Autopsiebefunden beträgt sie dagegen 10 %. Ergebnisse der ersten populationsbasierten Studie zur Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion haben gezeigt, dass bei 11,5 % der untersuchten Population eine leichte bis mittelschwere exokrine Pankreasinsuffizienz (Definition: fäkale Elastase-1-Werte < 200 µg/g) und bei 5,1 % eine schwere Pankreasinsuffizienz (Definition: fäkale Elastase-1-Werte < 100 µg/g) vorlag [8]. Endoskopische Ultraschalluntersuchungen (Endosonographien) ermöglichen heute eine frühere und genauere Diagnose der Erkrankung in der Bildgebung, und die endosonographischen Ergebnisse sprechen dafür, dass bei vielen Patienten mit Bauchschmerzen (ca. ein Drittel) eine Pankreatitis vorliegt. Wenn aber bei 10 % der Allgemeinbevölkerung chronisch entzündliche Veränderungen des exokrinen Pankreas vorhanden wären und nur 20 % der Betroffenen eine endokrine Pankreasinsuffizienz entwickelten, dann müsste die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 3 ca. 2 % betragen und damit um etliches höher sein, als bisher angenommen.

Die diagnostischen Konzepte sollten so verändert werden, dass exokrine Störungen bereits in früheren Stadien entdeckt werden können. Durch präventive Maßnahmen und eine frühzeitige Behandlung von exokrinen Störungen lässt sich möglicherweise die Progression zu einem Diabetes mellitus verhindern. Bei Patienten mit Diabetes mellitus und exokriner Insuffizienz/Steatorrhö sollte eine Pankreasenzym-Ersatztherapie in Betracht gezogen werden, um Schmerzen oder Meteorismus zu lindern. Eine eventuell vorhandene quantitative oder – wahrscheinlicher – qualitative Mangelernährung (z. B. ein Mangel

an fettlöslichen Vitaminen) muss behandelt werden. Die Einnahme von Pankreasenzymen kann möglicherweise zur Wiederherstellung der Inkretin-Funktion beitragen und damit auch einen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel haben: Die Inkretine (GLP-1 und GIP) erhöhen die blutzuckerabhängige Insulinausschüttung. Die beiden Hormone werden von bestimmten Darmzellen bei Anwesenheit von Verdauungsprodukten (unter anderem Aminosäuren und Fettsäuren) im Darm ausgeschüttet. Bei einer exokrinen Pankreasinsuffizienz finden sich weniger Verdauungsprodukte im Darmlumen und die Inkretinausschüttung sowie in der Folge auch die Insulinausschüttung fallen geringer aus. Dass eine Enzymsubstitution bei Patienten mit ausgeprägter Steatorrhö die Inkretinausschüttung normalisieren kann, ist in einer kleinen Studie bereits vor Jahren gezeigt worden. Die quantitative Bedeutung dieses Phänomens ist aber unklar [9].

Zu den möglichen klinischen Folgen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus zählen:

- Ungeklärte gastrointestinale Beschwerden bei Diabetikern
- (Qualitative) Mangelernährung, geht nicht zwangsläufig mit Gewichtsverlust einher
- Schwankende Blutglukosespiegel
- Störung des Inkretin-Systems (s. o.)

Professor Jacques Philippe referierte über die exokrine Pankreasinsuffizienz aus der Sicht des Diabetologen. Bei ungefähr 28,5 % der Typ-1-Diabetiker und 19,9 % der Typ-2-Diabetiker finden sich reduzierte fäkale Elastase-1-Konzentrationen (< 100 µg/g), wobei 60 % der Betroffenen an Steatorrhö leiden. Fettstühle kommen besonders häufig bei insulinbehandelten Patienten mit juvenilem („Early-onset“-) Diabetes und langer Diabetesdauer vor. Nach derzeitigem Wissensstand hat eine Enzymsubstitutionstherapie keinen Einfluss auf die Blutzuckerkontrolle. Die klinische Relevanz einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Diabetes-mellitus-Patienten muss gezielter untersucht werden.

Ungefähr 80 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sind übergewichtig bzw. adipös, und in den Industrieländern nimmt die Adipositasprävalenz bei Typ-1-Diabetikern ständig zu. Insulinbehandlungen gehen sowohl kurz- als auch langfristig mit einer Zunahme des Körpergewichts einher. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Patienten mit Diabetes mellitus ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pankreasinsuffizienz haben.

Es wäre sinnvoll, diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen zwischen exokriner Pankreasinsuffizienz und Diabetes mellitus ein kausaler Zusammenhang besteht, und zu untersuchen, ob die Symptome sich unter einer Therapie bessern. Lange hat man übersehen, dass Diabetiker ein erhöhtes Risiko (Faktor 2–4) für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms haben. Es stellt sich die Frage, welche Patienten man auf Pankreasinsuffizienz und -erkrankungen screenen sollte. Wie lauten die Definitionen und wie soll getestet werden? Gibt es einen kausalen Zusammenhang zwischen Pankreaserkrankungen und Insulin, analog zu dem nachgewiesenen kausalen Zusammenhang zwischen kardiovaskulärer Mortalität und Insulin, oder ist es vielmehr so, dass nur besonders kranke Patienten (mit besonders schweren Krankheitsbildern) mit Insulin behandelt werden?

Um eine Pankreasinsuffizienz zu diagnostizieren, müssen 2 verschiedene Arten von Untersuchungen durchgeführt werden: Eine morphologische und eine physiologische Untersuchung (z. B. fäkale Elastase 1 oder Sekretin-Test plus eine endoskopische Ultraschalluntersuchung).

Welchen Beitrag kann der Gastroenterologe zum Management von Diabetikern mit Pankreasinsuffizienz leisten? Wenn die klinischen Symptome mit der Pankreasinsuffizienz zusammenhängen, ist eine Behandlung möglich; sind die Symptome dagegen auf einen entzündlichen Prozess zurückzuführen (z. B. bei einer chronischen Pankreatitis ohne Einschränkung der Organfunktion), ist eine Therapie bislang noch nicht möglich. Bei Blähungen oder Durchfällen kann man eine 4-wöchige Enzymsubstitution durchführen; führt diese Enzymsubstitution zu keiner Besserung, sollte sie abgebrochen werden. Patienten mit „anomaler“ Diabetes- und abdomineller Symptomatik sind engmaschig zu überwachen.

Professor Christoph Beglinger lieferte Denkanstöße zum Thema Magenbypasschirurgie bei adipösen Diabetikern. Sowohl die Weltgesundheitsorganisation (WHO) als auch die Centers for Disease Control (CDC) haben Berichte zur zunehmenden Fettleibigkeit veröffentlicht. Der Begriff „Übergewicht“ bezieht sich auf einen Body-Mass-Index (BMI) von 25,0–29,9 kg/m²; bei einem BMI > 30,0 kg/m² spricht man von Adipositas. Die bariatrische Chirurgie stellt die bislang einzige wirksame Therapieoption dar und führt bei > 80 % der Patienten zu einer Besserung der Stoffwechsellage. In den USA werden jedes Jahr > 150.000 bariatrische Eingriffe durchgeführt. Die derzeit am häufigsten durchgeführten Operationsverfahren sind der laparoskopische Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB) und die laparoskopische Sleeve-Gastrektomie (Schlauchmagen).

Bei der häufiger durchgeführten laparoskopischen Roux-en-Y-Magenbypassoperation wird der Fundus vom Restmagen abgetrennt und über eine Dünndarmschlinge („alimentärer Schenkel“) erfolgt eine Umgehung des Duodenums. Als Folge findet keine physiologische Stimulation der Azinuszellen des Pankreas mehr statt (weil z. B. die Anregung der Cholezystokinin-Sekretion durch Proteine und Aminosäure entfällt), die Vagusnervverbindungen werden durchtrennt, Acetylcholin und Cholezystokinin haben weniger Einfluss auf das exokrine Pankreas.

Die zweite Operationsmethode – die laparoskopische Sleeve-Gastrektomie – wurde eingeführt, um Patienten mit massiver Adipositas (z. B. mit einem BMI von 65) auf eine anschließende Bypassoperation vorzubereiten. Bei dieser Prozedur wird ein Magenschlauch hergestellt, indem 70 % des Magens entfernt werden; die Anatomie des Restmagens und die nachfolgenden Transitorgane bleiben intakt, und die Passage des Speisebreis ist normal.

In einer Studie [10] wurden ein Jahr nach Durchführung der beiden Operationsverfahren die erzielten Ergebnisse evaluiert: Alle Patienten hatten an Gewicht verloren und zeigten nach der Nahrungsaufnahme eine übermäßige Produktion des Sättigungs-

hormons, aber die veränderten anatomischen Verhältnisse hatten keine Auswirkungen auf die exokrine Pankreasfunktion. Beide Operationsverfahren führten zu einer deutlichen Verbesserung der Glukose-Homöostase: Nach beiden Prozeduren wurde ein vergleichbarer Anstieg der Konzentrationen von Insulin, GLP 1 (Glucagon-like Peptide 1) und Polypeptid Y beobachtet. Unklar ist bislang noch, weshalb es nach einer laparoskopischen Sleeve-Gastrektomie zu einem Anstieg der GLP-1-Werte kommt. Der HOMA- („Homeostatic Model Assessment"-) Quotient von Glukose und Insulinsekretion normalisierte sich: Er ging von 9 in der präoperativen Phase auf 3 zurück.

Ein Follow-up, das ein Jahr nach einem operativen Eingriff stattfindet, liefert keine langfristigen, sondern lediglich kurzfristige Ergebnisse. Die Auswirkungen bariatrischer Eingriffe auf das exokrine Pankreas, wie beispielsweise eine übermäßige (stark gesteigerte) Sättigungsreaktion, eine verringerte Cholezystokinin- oder Acetylcholin-Produktion, wurden bislang noch nicht untersucht.

Die Gruppe der Mukoviszidosepatienten zeichnet sich durch eine Reihe sehr spezieller Probleme aus, erläuterte **Professor Gerd Dockter**, welcher über die Themen Mukoviszidose-assoziierter Diabetes mellitus und exokrine Pankreasfunktion aus der Sicht des Klinikers referierte. Weltweit gibt es 100.000 diagnostizierte Mukoviszidosepatienten. Angesichts von chronischen pulmonalen Infekten (insbesondere chronischen Pseudomonas- und Staphylococcus-Infektionen) und chronischer Maldigestion mit Mangelernährung ist die Mukoviszidose ein komplexes multifaktorielles und progredientes Krankheitsgeschehen. Es wird durch die Mutation eines Gens verursacht, welches den CFTR („Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator") kodiert – ein Protein, das in der apikalen Epithelzellmembran als Energie- (cAMP-) abhängiger Chloridkanal fungiert. Verschiedene Organe sind von der Krankheit betroffen: Atemwege (gestörte mukoziliäre Clearance, chronische Infektionen und Entzündungen), Leber und Gallenwege (biliäre Zirrhose, Gallensteine), Pankreas (Pankreasinsuffizienz, Diabetes mellitus, Insulin- und Glukagonmangel), Darm (Unterernährung, Malabsorption, verlängerte Darmpassagezeit, bakterielle Überwucherung, distales Obstruktionssyndrom infolge verdickter übelriechender Stühle, Kalorien- und Nährstoffverlust infolge von Fettstühlen), Geschlechtsorgane (Unfruchtbarkeit bei Männern) und Haut (Salzverlust und hypochlorämische Alkalose). Unbehandelt versterben die Patienten innerhalb des ersten Lebensjahrzehnts. Da jedoch mittlerweile bessere Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, wird die Population der Mukoviszidosepatienten älter: Die Lebenserwartung der Patienten liegt heute bei fast 50 Jahren. Dies hat unter anderem zur Folge, dass der Mukoviszidose-assoziierte Diabetes mellitus zu einer der häufigsten Komorbiditäten wird: Seine Prävalenz reicht von 25 % bei 18-jährigen Patienten bis zu 53 % bei Patienten > 40 Jahren. Wegen ständiger, teilweise schwer verlaufender Lungenentzündungen, die durch unterschiedliche Krankheitserreger verursacht werden, ist der Mukoviszidose-assoziierte Diabetes mellitus mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert.

Bei der Mehrzahl der DF508-homozygoten Mukoviszidosepatienten (der DF508-homozygote Genotyp ist hochgradig prädiktiv für das Auftreten einer schweren Pankreasinsuffizienz und eines Mukoviszidose-assoziierten juvenilen Diabetes mellitus) tritt im Laufe der Zeit ein Diabetes mellitus auf. Bei einigen Mutationen entwickelt sich der Diabetes wahrscheinlich besonders früh, weshalb Mukoviszidosepatienten ab dem zehnten Lebensjahr jährlich auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus gescreent werden sollten. Der Mukoviszidose-assoziierte Diabetes ist die Folge einer zunehmenden (wahrscheinlich von den Sternzellen ausgehenden) Pankreasfibrose und einer fettigen Infiltration, die zu einer allmählichen Zerstörung von Inselarchitektur und insulinproduzierenden Zellen führt. Auch wenn die diagnostischen Kriterien eines Mukoviszidose-assoziierten Diabetes und diejenigen eines Typ-1-Diabetes identisch sind, unterscheidet sich der Mukoviszidose-assoziierte Diabetes vom Typ-1- und Typ-2-Diabetes in mehrfacher Hinsicht: Mit zunehmender Schädigung und Fibrose des Pankreas gehen die Inselzellmasse insgesamt sowie die Zellzahl zurück, wobei Betazellen stärker betroffen sind als Deltazellen, sodass es zu einer Zunahme der Hemmwirkung von Somatostatin auf die Insulinsekretion kommt. Bei Patienten mit Mukoviszidose-assoziiertem Diabetes finden sich normale Nüchtern-Blutzuckerwerte, eine verzögerte und mangelhafte Insulinsekretion nach oraler Glukosebelastung, ein erhöhter Blutzucker sowie ein Glukagon-Mangel; Autoimmun-Phänomene sind nicht nachweisbar. Hinweis: Bei einem Mukoviszidose-assoziierten Diabetes kommt es nur sehr selten zu Ketoazidose (bei nachgewiesener Ketoazidose ist daher ein Typ-1-Diabetes auszuschließen). Analog zum klassischen Diabetes mellitus treten bei schlechtem diätetischen Management Hypoglykämien auf. Darüber hinaus treten mit zunehmender Alterung der Mukoviszidosepatienten diabetische Spätkomplikationen wie Mikroangiopathie, Retinopathie und Nephropathie auf. Die Behandlung eines Mukoviszidose-assoziierten Diabetes muss im Rahmen des Mukoviszidosemanagements erfolgen. Es besteht ein Insulinmangel, sodass Insulin das Mittel der Wahl darstellt. Orale Antidiabetika sind nur begrenzt wirksam bei jüngeren Patienten, Patienten mit schweren Lungeninfektionen oder schwerer Leberbeteiligung, Transplantationspatienten sowie schwangeren Mukoviszidosepatientinnen. Die Erhaltung oder Verbesserung des Ernährungszustandes hat oberste Priorität. Die Patienten werden aufgefordert, keine „Kohlenhydrate zu zählen", es wird eine hochkalorische (130–150 %ige Kalorienzahl), fett- und kohlenhydratreiche Kost verordnet. Zu den weiteren therapeutischen Maßnahmen zählen Pankreasenzymsubstitution, körperliche Aktivität, Krankengymnastik, das Entfernen der zähen Atemwegssekrete sowie die konsequente antibiotische Behandlung von Infektionen.

Professor Helmut Ellemunter berichtete über die exokrine Pankreasinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen mit Mukoviszidose und Diabetes mellitus. Aus der inversen Korrelation von Energiebedarf und Lungenfunktion resultiert ein Teufelskreis aus Mangelernährung und Infektion: Speziell bei dieser Krankheit ist der Energiebedarf erhöht. Mangelernährung und Wachstumsverzögerung (beides wichtige prognostische Faktoren) wirken sich negativ auf den Verlauf der Mukoviszidose aus, Lungenfunktion und damit die Prognose verschlechtern sich. Verstärkt wird dies durch den Mukoviszidose-assoziierten Diabetes mellitus sowie durch eine infektbedingte Mangelernährung (z. B. Appetitverlust bei Infektion

durch Pseudomonas aeruginosa), die zu einer weiteren Abnahme des forcierten expiratorischen Volumens (Ein-Sekunden-Kapazität) in der Lungenfunktion führt. Die Auswirkungen eines durch den Insulinmangel bedingten Eiweißkatabolismus und möglicherweise die proinflammatorischen Effekte der Hyperglykämie verstärken die Maldigestion und die Mangelernährung. Ein therapeutisches Ziel besteht darin, durch Enzymsubstitution und Verabreichung einer fett- und kalorienreichen Diät diese zu behandeln und auf diese Weise die Verschlechterung der Lungenfunktion zu bremsen; ein weiteres therapeutisches Ziel ist es, den Diabetes frühzeitig zu erkennen und adäquat mit Insulin zu behandeln, um dem Körpergewichtsverlust und dem BMI-Rückgang entgegenzuwirken.

Da die Entwicklung des Pankreas bei der Geburt noch nicht abgeschlossen ist, können auch bei gesunden Kindern bis zum sechsten Lebensmonat Steatorrhöen auftreten. Das Pankreas verfügt über eine enorme Reservekapazität der Enzymsekretion: Erst wenn 98–99 % dieser Reservekapazität verloren gehen, treten Zeichen und Symptome einer Maldigestion auf. Der Zerstörungsprozess (Fibrose und fettige Infiltration, ausgehend wahrscheinlich von den Sternzellen) beginnt frühzeitig, teilweise bereits *in utero*, und häufig ist das Pankreas schon bei der Geburt „ausgebrannt". Ungefähr 59 % der Betroffenen haben zum Zeitpunkt der Mukoviszidosediagnose eine Pankreasinsuffizienz, und ein Jahr später ist bei fast allen Betroffenen (92 %) eine Pankreasinsuffizienz nachweisbar – in einer ernährungsphysiologisch kritischen Zeit, in der für das Körperwachstum mehr Energie benötigt wird. Die Fettaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht (KG) erreicht in der frühen Kindheit ein Maximum, sodass bei Kleinkindern eine höher dosierte Enzymsubstitution verabreicht werden muss: Derzeit wird bei Kindern bis zu 4 Jahren eine Dosierung von 1500 (–2500) Ph.-Eur.-Einheiten Lipase/kg KG/Mahlzeit empfohlen. Die Diagnose einer Pankreasinsuffizienz erfolgt meist durch Bestimmung der fäkalen Elastase 1; eine Stuhlfettbestimmung wird empfohlen.

Bei der Mukoviszidose besteht insofern ein Zusammenhang zwischen exokrinem und endokrinem Pankreas, dass ein Diabetes mellitus fast ausschließlich bei Patienten mit Pankreasinsuffizienz auftritt, welche zumindest eine Mutation der schweren Klassen I, II und III tragen. Duktale Zellen sind primär betroffen (reduzierte Chlorid- und Bikarbonat-Sekretion), da in ihnen CFTR hochgradig exprimiert wird. Die Funktion der Azini ist in der Folge praktisch aufgehoben und es findet nur wenig oder gar keine Sekretion von Trypsin oder Lipase statt. Diese Patienten leiden unter einer schweren Pankreasinsuffizienz, Maldigestion sowie häufig an Diabetes mellitus und an der CF-Lebererkrankung. Sie müssen während der Mahlzeiten Enzympräparate einnehmen. Bei Patienten mit Mutationen der Klassen IV und V sind zwar CFTR-assoziierte Veränderungen nachweisbar, die Pankreasfunktion dieser Patienten ist jedoch teilweise erhalten, und die Krankheit verläuft weniger schwer. Verdauung und Enzymsekretion sind annähernd normal. Um die Therapie besser an die klinische Situation des individuellen Patienten anpassen zu können, empfiehlt es sich, neben der Pankreasfunktionsprüfung Mutationsklassen mit zu berücksichtigen: In Zukunft wird diesem Aspekt wachsende Bedeutung zukommen.

Ausblick

Zahlreiche Fragen zu den Interaktionen zwischen exokriner und endokriner Pankreasinsuffizienz konnten bislang noch nicht beantwortet werden:

- Wie hoch ist die Prävalenz einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus?
- Stellt die fäkale Elastase-1 einen adäquaten Marker für eine Pankreasinsuffizienz bei Diabetikern dar?
- Kann der Gewichtsverlust, der bei Diabetikern mit schlechter Blutzuckereinstellung beobachtet wird, auf eine Pankreasinsuffizienz zurückgeführt werden?
- Ist eine Untersuchung auf eine mögliche exokrine Pankreasinsuffizienz auch bei adipösen Diabetikern mit typischen abdominellen Symptomen sinnvoll?

Nach 7 Referaten und sehr engagierten Diskussionen kann konstatiert werden, dass viele Fragen (siehe oben) zu den Interaktionen zwischen exokriner und endokriner Pankreasinsuffizienz bislang noch unbeantwortet sind. Dank des aktiven Dialogs zwischen den Teilnehmern dieses Meetings konnte jedoch das Wissen über dieses Thema erweitert werden, dessen vielfältige Facetten erst jetzt allmählich entdeckt werden.

Praktische Hinweise der Fachexperten

- Eine kontinuierliche Fortbildung sowie ein kontinuierlicher Dialog zwischen Gastroenterologen, Hausärzten, Mukoviszidosespezialisten und Diabetologen ist anzustreben.
- Durch die wechselseitige Beeinflussung der endokrinen und exokrinen Pankreasanteile ist eine Komorbidität beider Systeme wahrscheinlich häufiger, als sie bislang im klinischen Alltag berücksichtigt wird.
- Ein Screening auf niedrige fäkale Elastase-1-Werte bei Patienten mit Diabetes mellitus und gastrointestinalen Symptomen (unabhängig von der vorangegangenen IGT- [gestörte Glukosetoleranz-] Einstufung) ist empfehlenswert.
- Eine exokrine Pankreasinsuffizienz sollte mittels bildgebender Diagnostik (Kernspinresonanz-Bildgebung, endoskopische Ultraschalluntersuchung, endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie) bestätigt werden.
- Bei symptomatischen Diabetikern mit niedrigen fäkalen Elastase-1-Werten (< 200 µg/g) sollte eine Pankreasenzymsubstitution erwogen werden.
- Bei Patienten mit endokriner und exokriner Pankreasinsuffizienz (besonders Patienten mit Mukoviszidose bzw. Diabetes mellitus Typ 3c) ist auf ausreichende Energiezufuhr zu achten. Eine hochkalorische, d. h. fettreiche Ernährung hat in diesen Fällen Vorrang vor einer Diabetes-Diät.

Quelle: *Kreon® Advisory Board Meeting, 03.10.2009, Genf*

Literatur:

1. Lankisch PG, Löhr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. Digestion 1993; 54: 148–55.

2. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. Gut 2005; 54 (Suppl. 6): vi1–vi28.

3. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Diabetes Care 2009; 32: 834–8.

4. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-

associated diabetes mellitus. Gastroenterology 2008; 134: 981–7.

5. 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.

6. 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.

7. Ewald N, Raspe A, Kaufmann C, Bretzel RG, Kloer HU, Hardt PD. Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus. Eur J Med Res 2009; 14: 118–22.

8. Rothenbacher D, Löw M, Hardt PD, Klör HU, Ziegler H, Brenner H. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. Scand J Gastroenterol 2005; 40: 697–704.

9. Ebert R, Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. Diabetologia 1980; 19: 198–204.

10. Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, Drewe J, von Flüe M, Beglinger C. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. Ann Surg 2009; 250: 234–41.

Korrespondenzadresse:
Kathleen Bucher, Bioconsult GmbH
CH-4462 Rickenbach, Juch 18
E-Mail: kathleen.bucher@bioconsult.ch

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**