

Chronische Pankreatitis

Pancréatite chronique

Philipp Bertschinger, Hugo Bühler

Quintessenz

- Eine chronische Pankreatitis verläuft über Jahre und Jahrzehnte und zeichnet sich vor allem zu Beginn durch rezidivierende akute Pankreatitisschübe aus. Die Diagnose einer chronischen Pankreatitis ist häufig erst im Verlauf der Erkrankung möglich.
- Den meisten Fällen liegt ein chronischer Alkoholabusus zu Grunde. 20% der Fälle bleiben aber ätiologisch unklar (idiopathische chronische Pankreatitis).
- Die Therapie besteht in einer suffizienten Analgesie während der Schübe und einer Behandlung der Komplikationen. Ein prophylaktisches Verabreichen von Enzympräparaten oder die Behandlung mit säurehemmenden Substanzen hat keinen Einfluss auf den Verlauf. Ein Alkoholabusus sollte, wenn immer möglich, sistiert werden.
- Bei persistierenden Schmerzen oder Ikterus soll nach Komplikationen (Pseudozystenbildung, fibröse Strikturen des Ductus choledochus usw.) gesucht werden.

Quintessence

- *Une pancréatite chronique évolue pendant des années, voir des décennies et se présente surtout au début par des poussées aiguës de pancréatite récidivantes. Le diagnostic de pancréatite chronique n'est souvent possible qu'au cours de l'évolution de la maladie.*
- *L'abus chronique d'alcool est à l'origine de la majorité des cas. Cependant, l'étiologie reste indéterminée dans 20% des cas (pancréatite chronique idiopathique).*
- *Le traitement consiste en une analgésie suffisante au cours des poussées et en un traitement approprié des complications. L'administration prophylactique de préparation d'enzymes ou de substances anti-acides n'ont aucun effet sur l'évolution de la maladie. La mesure la plus importante est l'arrêt obligatoire de l'alcool.*
- *En cas de douleurs persistantes ou d'ictère, il faut rechercher d'éventuelles complications (formation de pseudo-kystes, sténose de la voie biliaire principale, etc.).*



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 92 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 94 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Einleitung

Die Frage nach einer möglichen chronischen Pankreatitis stellt sich gelegentlich bei der Abklärung von rezidivierenden Abdominalbeschwerden. Die nachfolgende Übersicht soll das Krankheitsbild näher beleuchten und die verschiedenen Abklärungsschritte und Behandlungsmöglichkeiten aufzeigen.

Epidemiologie

Die Prävalenz der chronischen Pankreatitis ist in Europa unterschiedlich mit 40–70 Fällen pro 100 000 Einwohner. Sie ist somit ungefähr gleich wie die der multiplen Sklerose, der Sarkoidose oder des Morbus Crohn. Auch die jährliche Inzidenz variiert in Europa: Die Schweiz zeigt mit 1,6 neuen Fällen/100 000 Einwohner eine eher tiefe Inzidenz verglichen mit 23 neuen Fällen in Finnland.

Definition

Die chronische Pankreatitis ist eine chronische entzündliche Krankheit des Pankreas und führt im Gegensatz zur akuten Pankreatitis zu einer progredienten Beeinträchtigung der endokrinen und exokrinen Funktion des Organs [1].

Ursachen

Die häufigsten Ursachen einer chronischen Pankreatitis sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Ein chronischer Alkoholabusus ist bei uns in 70–80% der Fälle Ursache einer chronischen

Tabelle 1. Ursachen einer chronischen Pankreatitis.

Alkoholabusus: 70–80%
Idiopathisch: 10–20%
Seltene: Hereditär
Chronische Gangobstruktion (z.B. nach Trauma, Pseudozysten, Tumoren)
Zystische Fibrose
Primärer Hyperparathyreoidismus
Tropische Pankreatitis
Pancreas divisum (?)
Hyperlipidämie (?)

Pankreatitis. Man rechnet damit, dass 5–10% der Alkoholiker eine chronische Pankreatitis entwickeln [2]. Daneben gibt es einige seltene Ursachen. Die meisten chronischen Pankreatitiden, welche nicht durch Alkoholabusus erklärt werden können, bleiben aber ätiologisch unklar und werden als idiopathische chronische Pankreatitis bezeichnet. Eine idiopathische chronische Pankreatitis tritt bei Frauen zwischen dem 20.

und 40. Lebensjahr und bei Männern nach dem 50. Lebensjahr gehäuft auf.

Die genetisch determinierte hereditäre Pankreatitis betrifft nur ein kleines Patientenkollektiv: Sie wird autosomal dominant vererbt mit einer hohen Penetranz von bis zu 80%. Die meisten Patienten entwickeln Symptome vor dem 20. Altersjahr. Beschrieben sind Mutationen des Trypsinogen-Gens [3].

Bei der Pathogenese einer chronischen Pankreatitis spielen sowohl konstitutionelle endogene wie auch exogene Faktoren eine Rolle.

Klinische Präsentation

Die beiden Hauptmanifestationen sind rezidivierende abdominale Schmerzzustände oder Zeichen der Pankreasinsuffizienz mit Diabetes mellitus und/oder Maldigestion.

Vor allem die alkoholische chronische Pankreatitis verläuft schubweise mit rezidivierenden akuten Pankreatitisschüben. Die Schmerzen sind typisch epigastrisch, strahlen nicht selten gürtelförmig in den Rücken aus und sind gelegentlich von Nausea und Erbrechen begleitet. Die Schmerzzustände dauern meist weniger als 10 Tage, führen aber häufig wegen ihrer Intensität zur Hospitalisation. Mit den Jahren nimmt vor allem bei Patienten mit chronischer alkoholischer Pankreatitis der Schweregrad der Schübe und die Intensität der Schmerzzustände ab («Ausbrennen»).

Gelegentlich klagen Patienten über chronische Schmerzen, welche über Wochen anhalten. In diesem Fall sollte immer nach Komplikationen einer chronischen Pankreatitis gesucht werden (siehe unten).

Gewisse Formen der chronischen Pankreatitis verlaufen primär schmerzlos und präsentieren sich erst beim Auftreten der Zeichen der exokrinen und/oder endokrinen Pankreasinsuffizienz. Die Patienten werden bezüglich endokriner und exokriner Funktion erst in der Spätphase der Erkrankung (im Mittel nach 10 Jahren) klinisch symptomatisch, wenn über 90% des Pankreasparenchyms zerstört sind. Die Patienten zeigen dann als Zeichen der Fettmalabsorption eine Steathorroe mit einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen oder eine diabetische Stoffwechsellage.

Komplikationen

Das klinische Bild der Komplikationen ist unterschiedlich (Tab. 2): Während eines Schubes können alle Komplikationen einer akuten Pankreatitis auftreten. Symptomatische Pankreaspseudozysten treten im Verlauf bei bis zu 40% der Patienten auf. Sie entstehen durch eine Ganggruptur des Pankreasganges oder eine fokale

Tabelle 2.
Komplikationen einer chronischen Pankreatitis.

Pseudozystenbildung
Stenose des Ductus choledochus
Duodenale Obstruktion
Milzvenenthrombose
Chronisches Schmerzsyndrom

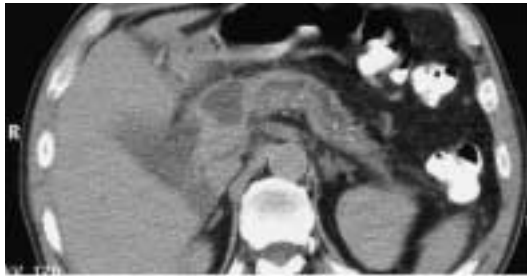
Nekrose im Rahmen eines Entzündungsschubes. Die Zystenwand bildet sich innerhalb von Wochen aus und besteht aus Granulationsgewebe. Entsprechend bilden sich Pseudozysten, wenn sie einmal formiert sind, nicht mehr zurück. Pseudozysten im abdominalen oder thorakalen Bereich können zu anhaltenden Schmerzen und gelegentlich zu Superinfektion führen. Diagnostiziert werden sie mittels Abdomensonographie oder Computertomographie. Eine fibröse Obstruktion der Gallenwege manifestiert sich laborchemisch durch ansteigende Cholestaseenzyme und später durch Ikterus. Eine Obstruktion des Duodenums kommt selten vor und manifestiert sich mit Nausea und Erbrechen. Eine Milzvenenthrombose führt zu Zeichen der portalen Hypertonie. Sehr selten kann es im Rahmen einer arteriellen Gefässarrosion zu einer schweren inneren Blutung kommen.

Diagnostik

Weil es keinen einzelnen Marker gibt, welcher für das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis diagnostisch wäre, ist die Diagnostik vor allem zu Beginn der Erkrankung erschwert. Während der initialen Schübe zeigen die Patienten die Zeichen einer akuten Pankreatitis mit Erhöhung der Pankreasenzyme im Serum – begleitet von einer Entzündungsreaktion (CRP, Leukozytose). Im Intervall normalisieren sich diese Laborwerte. Eine persistierende Hyperamylasämie vor allem bei persistierenden Schmerzen muss den Verdacht auf eine Komplikation (z.B. Pankreaspseudozyste) lenken. Bei persistierend erhöhten Entzündungszeichen muss eine Superinfektion von Flüssigkeitsansammlungen, Zysten oder Nekrosezonen ausgeschlossen werden. Eine vor allem im Verlauf persistierende Erhöhung der alkalischen Phosphatase und γ -GT weist auf eine fibröse Obstruktion des Ductus choledochus hin. In der Spätphase kann bei entsprechendem klinischem Verdacht eine exokrine Pankreasinsuffizienz durch eine verminderte Elastase1-Konzentration im Stuhl einfach nachgewiesen werden. Die Stuhlfettbestimmung oder auch die Bestimmung anderer Stuhlenzyme (Trypsin und Chymotrypsin) sind aufwendiger. Eine diabetische Stoffwechsellaage wird anhand der auch für andere Formen eines Diabetes mellitus gültigen Kriterien diagnostiziert.

Bildgebende Verfahren

Abdomenleerbild: Pankreasverkalkungen kommen bei mindestens 70% der Patienten – allerdings erst im Spätstadium – vor. Die Verkalkungen bestehen mehrheitlich aus Kalziumkarbonat und entsprechen intraduktal gelegenen Konkrementen.

Ultraschall, CT, MRI: Mit all diesen Methoden können im Verlauf eine Atrophie des Pankreasparenchyms, Verkalkungen oder unregelmässige Erweiterungen des Pankreasganges und dessen Seitenäste nachgewiesen werden. Auch Komplikationen wie Flüssigkeitsansammlungen und Pseudozysten sowie eine Thrombosierung der Milzvene, Aszites oder Pleuraerguss lassen sich so diagnostizieren. Die erwähnten Methoden kommen je nach klinischer Situation auch während eines akuten Schubes zum Einsatz. (Abb. 1 ).

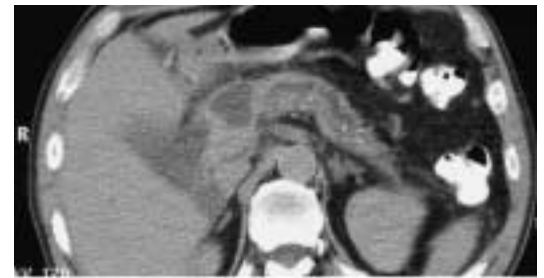
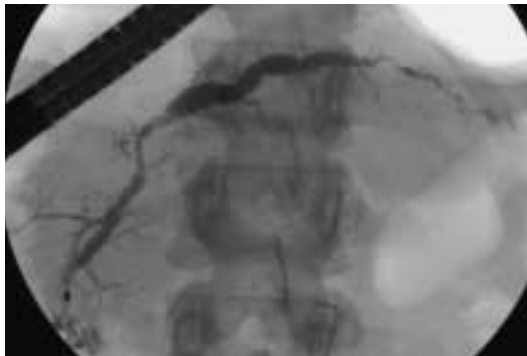


Abbildung 1.

CT: Chronische Pankreatitis mit kleiner Pseudozyste im Kopfbereich, Dilatation des D. pancreaticus und feinen Verkalkungen.

ERCP: Typische Veränderungen des Pankreasganges lassen sich mit einer endoskopisch retrograden Cholangio-Pankreatographie (ERCP) deutlich früher als mit CT, MRI oder Ultraschall nachweisen (Abb. 2 ).

Endosonographie: Diese neuere Technik scheint mindestens so sensitiv für den Nachweis einer chronischen Pankreatitis wie die ERCP zu sein. Die Magnetresonananz-Cholangio-Pancreatographie (MRCP) wird aktuell in Studien untersucht. Ob diese Methode gleich sensitiv wie die ERCP

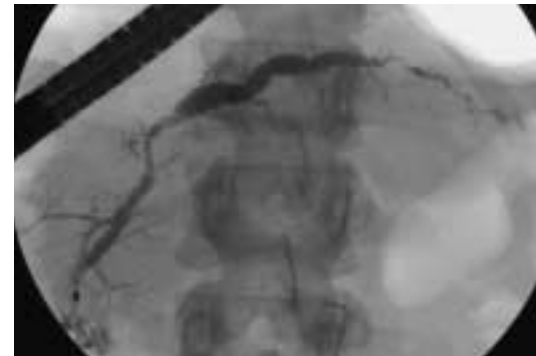


Abbildung 2.

ERCP: Chronische Pankreatitis: Kaliberschwankungen des D. pancreaticus mit Verplumpung der Seitenäste.

oder Endosonographie ist, ist noch offen. *Pankreasfunktionstests*: Tests wie Sekretinstimulationstest oder andere Funktionstests haben in der Routinediagnostik keinen Stellenwert.

Differentialdiagnose

Gelegentlich ist die Abgrenzung gegenüber einem Pankreaskarzinom nicht einfach. Patienten mit chronischer Pankreatitis weisen ein deutlich erhöhtes Risiko auf, im Verlauf ein Pankreaskarzinom zu entwickeln [6]. Möglicherweise spielen dabei langjährige Noxen wie Alkohol- und Nikotinkonsum eine wesentliche Rolle. Letztlich wegweisend ist in dieser Situation nebst der klinischen Präsentation eine Feinadelbiopsie.

Zusammenfassend beruht die Diagnose einer chronischen Pankreatitis auf dem typischen klinischen Bild mit rezidivierenden Schmerzattacken. Vor allem im Verlauf treten die beschriebenen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren auf. In der Frühphase einer chronischen Pankreatitis können diese typischen Veränderungen noch fehlen. Die Abwesenheit der entsprechenden Veränderungen schliesst somit eine chronische Pankreatitis nicht aus.

Prognose

In der Literatur wird die Überlebenszeit von Patienten mit chronischer Pankreatitis je nach Zeitpunkt der Diagnosestellung mit 7–20 Jahre angegeben. Die Mortalität ist bei den betroffenen Patienten teilweise um einen Faktor 6 im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Alkohol- und Nikotinkonsum der betroffenen Patienten spielen dabei eine wesentliche Rolle [7].

Therapie

Die Behandlung der chronischen Pankreatitis beinhaltet verschiedene Aspekte: Diese reichen von der intermittierenden Behandlung der Schmerzschübe über die Behandlung chronisch persistierender Schmerzen zur Behandlung der Pseudozysten und fibrösen Strikturen des Ductus choledochus. Die Behandlung der Komplikationen einer portalen Hypertonie bei Verschluss der splenoportalen Gefässachse und die Behandlung einer exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz im Endstadium richten sich nach den gängigen Standards.

Wenn immer möglich sollte die Ursache der Erkrankung beseitigt werden. Patienten mit alkoholischer chronischer Pankreatitis sollten zum Sistieren des Alkoholkonsums bewegt werden. Fortgesetzter Alkoholkonsum führt wahrscheinlich zu rascherer Krankheitsprogredienz und zu häufigeren und intensiveren Schmerzschüben.

Analgetische Therapie: Während eines Schubes bedürfen die Patienten einer ausreichenden analgetischen Therapie. Bei schwereren Schüben müssen die Patienten hospitalisiert werden. Analgetika sollen ausreichend dosiert werden. Nicht selten benötigen die Patienten im Schub Morphinderivate. Vor der analgetischen Behandlung eines chronischen Schmerzsyndroms sollten immer Komplikationen einer chronischen Pankreatitis ausgeschlossen werden. Die Behandlung eines chronischen Schmerzsyndroms ist gelegentlich schwierig. Das Intervall bis zum «Ausbrennen» einer chronischen Pankreatitis und damit der Besserung der Schmerzen kann unterschiedlich lang sein und häufig Jahre dauern [4]. Die Verabreichung von Substanzen, die die Magensäure blockieren, oder Enzympräparaten mit der Idee, die Pankreassekretion zu hemmen und damit die Schmerzintensität zu lindern, führt meist nicht zu einer anhaltenden Schmerzfremheit. Auch die subkutane Verabreichung von Octreotide führt nicht zu anhaltendem Erfolg und kann deshalb nicht empfohlen werden.

Nervenblockade des Plexus coeliacus: Die diesbezüglichen Resultate sind wenig erfolgversprechend.

Substitutionsbehandlung: Bei bereits symptomatischer exokriner Insuffizienz (klinisch manifeste Steatorrhoe und Gewichtsverlust) können den Patienten Enzympräparate mit genügender Enzymaktivität verschrieben werden. Die Patienten sollen die Kapseln oder Dragées je nach Schweregrad der Insuffizienz verteilt auf die drei Hauptmahlzeiten einnehmen. Eine ausreichende Dosierung führt zu einer Normalisierung der Stuhlgewohnheiten und der Gewichtsverlust kann gestoppt werden. Ein bereits manifester Diabetes mellitus kann versuchsweise mit einer oralen antidiabetischen Therapie nebst diätetischen Massnahmen behandelt werden. Häufig aber benötigen die Patienten eine Insulintherapie.

Interventionelle endoskopische Therapie: Je nach Situation stehen heute verschiedene endoskopische Drainageverfahren zur Verfügung. So können grössere Pseudozysten, welche dem Magen oder dem Duodenum anliegen, transgastrisch oder transduodenal endoskopisch definitiv drainiert werden (Abb. 3 und 4) [8]. In Spe-

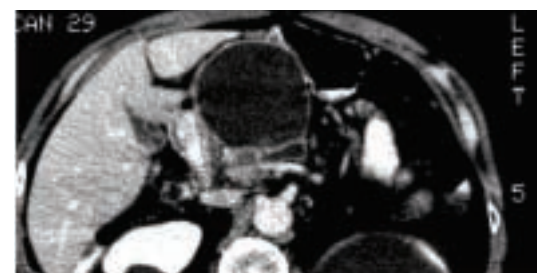


Abbildung 3. Endoskopische Zystendrainage: Pseudozyste, welche dem Magen anliegt.

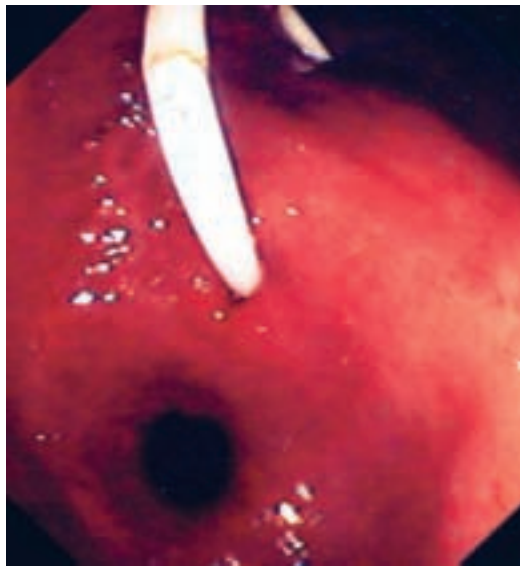


Abbildung 4.
Endoskopisch eingelegter Pigtail-Katheter
im Magenantrum.

zialfällen können papillennahe symptomatische Pankreasgangstenosen transpapillär überbrückt oder Pankreasgangkonkremente mechanisch, mittels extrakorporeller Stosswellenlithotripsie oder transluminaler Laserlithotripsie desintegriert und entfernt werden. Eine Stenose des

Ductus choledochus kann vor allem bei komplizierender Cholangitis vorübergehend endoskopisch überbrückt werden, muss aber nach Ausheilung der Entzündung einer chirurgischen Sanierung zugeführt werden.

Chirurgische Therapie: Die Langzeitresultate von endoskopischen Techniken sind sehr unterschiedlich und ändern meist wenig am Verlauf der Krankheit. Eine chirurgische Behandlung kommt vor allem zur möglichst definitiven Sanierung von Komplikationen in über 50% der Patienten zum Einsatz [4]. Indikationen hierfür sind persistierende symptomatische grössere oder infizierte Pseudozysten, welche einer endoskopischen Behandlung nicht zugänglich sind, eine symptomatische Obstruktion des Pankreasganges oder Stenosen des Ductus choledochus und des Duodenums [9]. Chirurgisch kommen je nach Situation Drainageoperationen oder Resektionsverfahren zur Anwendung.

Aufgrund des Erwähnten wird deutlich, dass bei der Behandlung einer chronischen Pankreatitis je nach klinischer Situation verschiedenste Aspekte zu berücksichtigen sind. Der Entscheid, welcher Therapieansatz in einer speziellen Situation am erfolgversprechendsten ist, bedarf in der Regel einer interdisziplinären fachärztlichen Betreuung.

Literatur

- 1 Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1995;332:1482–90.
- 2 Bisceglie AM, Segal I. Cirrhosis and chronic pancreatitis in alcoholics. *J Clin Gastroenterol* 1984;6:199–200.
- 3 Whitcomb C, Preston RA, Aston CE, Sossenheimer MJ, Barua PS, Zhang Y, et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology* 1996;110:1975–80.
- 4 Ammann RW, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999;116:1132–40.
- 5 Luetmer PH, Stephens DH, Ward EM. Chronic pancreatitis. Reassessment with current CT. *Radiology* 1989;171:353–7.
- 6 Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1433–7.
- 7 Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Prognosis of chronic Pancreatitis: An international multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1467–71.
- 8 Cremer M, Deviere J, Engelholm L. Endoscopic management of cysts and pseudocysts in chronic pancreatitis: Long term follow up after 7 years of experience. *Gastrointest Endosc* 1989;35:1–9.
- 9 Buhler L, Schmidlin F, de Perrot M, Mentha G, Morel P. Long term results after surgical management of chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1986–9.

Korrespondenz:
Dr. med. Philipp Bertschinger
Medizinische Klinik
Stadtpital Waid Zürich
Tièchestrasse 99
CH-8037 Zürich
philipp.bertschinger@waid.stzh.ch