

Chronische Pankreatitis und Enzyersatztherapie für die Praxis

Für die Konsensus-Gruppe: Christine N. Manser^a, Jean-Louis Frossard^b, Peter Bauerfeind^a

^a Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital, Zürich

^b Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Hôpitaux Universitaires de Genève

Quintessenz

- Bei chronischer Pankreatitis oder exokriner Pankreasinsuffizienz können die Symptome abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Gewichtsverlust, Malabsorption oder Diabetes mellitus in Kombination oder einzeln auftreten.
- Als initiale Untersuchungen durch den Hausarzt sind die Elastase-Messung im Stuhl und ein Abdomen-Ultraschall oder die Veranlassung eines CT sinnvoll. Zur Differenzialdiagnose sollte der Patient an einen Facharzt für Gastroenterologie überwiesen werden.
- Nach Initiierung der Therapie durch den Facharzt erfolgt die Überwachung des Krankheits- und Therapieverlaufes durch den Hausarzt.
- Zusätzlich zur Enzym-Ersatztherapie sollten ein Säurehemmer und Vitaminpräparate eingenommen und die Unterstützung durch eine Ernährungsberatung angeboten werden.
- Die Durchführung einer Osteodensitometrie bei Diagnosestellung wird empfohlen
- Eine Überwachung hinsichtlich der Entwicklung eines Pankreaskarzinoms bei Patienten mit chronischer Pankreatitis wird nur in ausgesuchten Fällen, beispielsweise bei familiärer Häufung von Pankreaskarzinomen, empfohlen

Einleitung

Die vorliegende Arbeit wendet sich an Ärzte in der Praxis. Das Ziel der Arbeit ist, eine Hilfestellung zu geben bei der Frage, welche Schritte bei Verdacht auf chronische Pankreatitis (CP) oder Pankreasinsuffizienz sinnvoll sind. Ausserdem werden Empfehlungen abgegeben, welches Management bei der bekannten CP sinnvoll ist sowie die Handhabung der Enzym-Ersatztherapie.

Methodik

Diverse publizierte Guidelines nehmen zu den Fragen um Abklärung und Behandlung der CP Stellung. Diese dienten als Basis für die vorliegenden Empfehlungen. Insbesondere wurden die 2012 erschienenen S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [1], die von der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG) und der Schweizerischen Gesellschaft für Viszeralchirurgie (SGVC) anerkannt sind, verwendet. Im Vorfeld erfolgte ein Konsensus-Meeting mit einer grossen Zahl an Pankreas-interessierten Gastroenterologen und Viszeral-

chirurgen (Liste der Teilnehmer siehe Anhang). Es erfolgte eine Beschränkung auf die für die Praxis relevanten Fragen der ansonsten oft sehr umfangreichen Guidelines. In gewissen Fragen legen sich Guidelines oft nicht klar fest. Das Ziel des Konsensus-Meetings war es, dem Leser die Meinung der in der Schweiz tätigen Spezialisten und konkrete Empfehlungen zur Verfügung zu stellen.

Vorbemerkung

Grundlagen der CP und der exokrinen Pankreasinsuffizienz (EPI)

Die CP äussert sich in Form von abdominalen Schmerzen und/oder in einem dauernden Funktionsausfall des exokrinen und/oder endokrinen Pankreas. Die Inzidenz der CP steht in direktem Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum und wird mit 1,6–23/100 000 beziffert. Die Prävalenz ist steigend [2].

In circa 70% der Fälle liegt der CP ein übermässiger Alkoholkonsum zugrunde. Neben Alkohol stellt das Rauchen einen wesentlichen pathogenetisch relevanten Faktor dar. Bei 5% der Patienten stehen genetische Anomalien oder andere Erkrankungen damit in Verbindung: Pankreaskarzinome, Pankreasresektionen und Defektheilung nach akuter Pankreatitis sowie glutensensitive Enteropathie, Morbus Crohn mit ausgeprägtem Dünndarbefall und die pankreatiko-cibale Asynchronie (von dieser spricht man, wenn die Pankreasenzyme beispielsweise nach einer Pankreasteilresektion oder pylorus-erhaltenden Duodenopankreatektomie aufgrund der angepassten Anatomie erst im Jejunum mit dem Nahrungsbrei in Kontakt kommt) [3]. Der Pathomechanismus, über den relevante Dünndarmerkrankungen (Morbus Crohn, glutensensitive Enteropathie) zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz führen, ist v.a. Cholezystokinin (CCK)-vermittelt. Über dessen Freisetzung wird postprandial die pankreatische Enzymsekretion induziert. Die enterischen Neurone und I-Zellen, die für die Freisetzung des CCK verantwortlich sind, finden sich in den Krypten und Villi des Duodenums und des Jejunums. Bei ausgedehnter Dünndarmerkrankung mit Atrophie erfolgt entsprechend nur eine minimale CCK-Freisetzung mit resultierender exokriner Pankreasinsuffizienz. Relevante genetische Anomalien, die mit einer CP in Zusammenhang stehen können, sind eine Mutation im SPINK1-Gen, im PRSS1-Gen oder aber im CFTR-Gen (zystische Fibrose) [1].

Eine EPI entsteht durch eine mangelnde Produktion von Pankreasenzymen, mangelnde Enzymaktivität oder früh-

Das Meeting der Konsensus-Gruppe wurde von der Firma Abbott AG finanziell unterstützt. Die Firma nahm dabei keinen Einfluss auf den Inhalt der Publikation. Christine N. Manser hat ein Beraterhonorar der Firma Abbott bezogen. Peter Bauerfeind hat ein Grant der Firma Abbott erhalten.

zeitige Enzymdegradation und konsekutive Maldigestion [4]. Dies führt zu einem Mangel an Spurenelementen und fettlöslichen Vitaminen (Vitamine A, D, E und K), mit entsprechenden Folgeschäden wie Osteoporose oder Gewichtsverlust.

Mit einer Prävalenz 40/100 000 tritt eine EPI bei Männern weitaus häufiger auf als bei Frauen (5/100 000). Am häufigsten sind 35- bis 44-Jährige betroffen [4]. Die höhere Prävalenz bei Männern könnte mit einem weiter verbreiteten Alkoholabusus in Zusammenhang stehen. Es ist davon auszugehen, dass sich die Prävalenz in den nächsten Jahrzehnten bei Männern und Frauen angleichen wird.

Die EPI ist die Folge von Erkrankungen mit mehr als 90% funktionellem Verlust des Pankreasparenchyms. In der westlichen Welt ist die häufigste Ursache der EPI die CP, meist in Folge eines Alkoholabusus. Zudem leiden 95% aller Patienten mit zystischer Fibrose an einer EPI, da das bei zystischer Fibrose geschädigte Gen auch im Pankreas eine wichtige Rolle in der Regulierung des Wasserhaushalts einnimmt [4]. Des Weiteren wird der Diabetes mellitus als Ursache für eine EPI diskutiert.

CP und EPI reduzieren die Lebensqualität und die Lebenserwartung betroffener Patienten deutlich.

Ergebnisse der Konsensus-Konferenz

Die Empfehlungen für die Praxis, basierend auf Guidelines und dem Konsensus-Meeting, werden im Folgenden in 5 Gruppen, Klinik, Abklärungen bei Verdacht auf CP, Enzym-Ersatztherapie, Ernährung und Nachkontrollen bei nachgewiesener CP und 21 Statements dargestellt und erläutert.

Klinik

Klinisch kann sich die CP mit Schmerzen im Abdomen, Diarrhoe, Gewichtsverlust oder Diabetes mellitus präsentieren. Die genannten Symptome können jeweils auch alleine auftreten.

Das Leitsymptom der CP sind Schmerzen im Abdomen. Diese treten bei 85% der Betroffenen auf und werden in zwei Haupttypen eingeteilt:

- Schmerzen des A-Typs sind intermittierend und durch monate- oder jahrelange schmerzfreie Intervalle unterbrochen. Die Schmerz-Episoden, die normalerweise 2 bis >10 Tage dauern, können sehr intensiv sein und erfordern gegebenenfalls die Hospitalisierung des Patienten.
- Beim B-Typ sind die Schmerzen langanhaltend und treten täglich und/oder regelmässig und gehäuft während mindestens zwei Monaten auf. Die Patienten müssen wiederholt hospitalisiert werden und benötigen meist eine chirurgische Intervention [5].

Rund 15% der Patienten mit CP haben jedoch keine Schmerzen [6].

Schmerzen in Zusammenhang mit CP sind meist multifaktoriell und haben ihren Ursprung entweder im Pankreas (Entzündung des Parenchyms, Abflussbehinde-

rung des Pankreassekrets und der damit verbundenen Druckerhöhung) oder ausserhalb des Pankreas (Komorbiditäten wie Magen- oder Duodenalulzera und Meteorismus durch Fehlbesiedelung des Darmes aufgrund der Maldigestion) [1].

Neben den abdominalen Schmerzen sind Diarrhoe/Steatorrhoe, Gewichtsverlust, Malabsorptionserscheinungen oder Diabetes mellitus typische Symptome einer CP, wobei diese auch ohne Schmerzen und einzeln auftreten können.

Auch die S3-Leitlinien nennen als Leitsymptome der CP Schmerzen (gürtelförmiger Oberbauchschmerz), Gewichtsverlust verbunden mit einer Steatorrhoe und Diabetes mellitus [1].

Exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI)

In den meisten Fällen manifestiert sich in Zusammenhang mit einer CP im Laufe der Zeit eine EPI. Es gibt kein klinisches Leitsymptom für die EPI, das eine solche eindeutig charakterisiert. Häufiges und typisches Symptom ist eine Steatorrhoe (definiert als >7 g Fett pro 24 Stunden im Stuhl), welche in der Folge zu Gewichtsverlust und Malabsorptionserscheinungen führen kann. Gemäss den S3-Leitlinien ist es allgemein akzeptiert, dass eine Steatorrhoe erst bei einer Reduktion der Enzymsekretion um 90–95% auftritt. Die Autoren führen weiter aus, dass es aber auch Patienten gibt, die primär Zeichen der EPI wie Malnutrition und/oder abdominelle Symptome (Diarrhoe/Steatorrhoe, abdominelle Distension/Meteorismus, Schmerzen) aufweisen [1].

Endokrine Insuffizienz

Die endokrine Pankreasinsuffizienz führt zu einer Glukoseintoleranz oder einem Diabetes mellitus. Beim pankreopriven Diabetes ist das Risiko einer Hypoglykämie erhöht [1]. Dies ist durch eine eingeschränkte Glukagonsekretion bedingt.

Diagnostik bei Verdacht auf CP oder EPI

Die chronische Pankreasinsuffizienz erhöht das Risiko, an Pankreaskrebs zu erkranken. Momentan sind jedoch keine Richtlinien zur Kontrolle und Überwachung verfügbar. Daher ist es von enormer Wichtigkeit, die Krankheit frühzeitig zu erkennen. Dafür werden die folgenden Methoden empfohlen.

Abklärungen bei Hausarzt

Der Hausarzt sollte als initiales bildgebendes Verfahren bei Verdacht auf CP einen Abdomen-Ultraschall durchführen.

Als eine der ersten Untersuchungen bei Verdacht auf chronische Pankreasinsuffizienz führt der Hausarzt zur Feststellung von morphologischen Veränderungen des Organs einen transabdominellen Ultraschall durch. Als nächster Schritt wird sinnvollerweise ein Dünnschicht-CT des Abdomens veranlasst, da dieses zuverlässigere und aussagekräftigere Daten liefert. Durch diese bildgebenden Verfahren können Veränderungen der Organstruktur wie Gangerweiterungen und Verkalkungen festgestellt werden [7]. Eine strenge Korrelation zwi-

schen der Strukturveränderung und der Restfunktion des Organs besteht jedoch nicht [8]. Die Deutschen S3-Leitlinien geben als weiterführendes bildgebendes Verfahren die Endosonographie an, da sie in der Diagnostik der CP die höchste Trennschärfe aufweist [1]. Diese Empfehlung wird von den Autoren dieser Publikation nicht übernommen. Die unterschiedliche Empfehlung liegt vor allem darin begründet, dass der Zugang zum CT einfacher ist als zur Endosonographie, die CT-Untersuchung rasch und verlässlich Kalk als einfachen Marker für die CP zeigt oder ausschliesst und das CT weniger Untersucher-abhängig ist.

Elastase im Stuhl

Die Bestimmung der Elastase im Stuhl durch den Hausarzt wird empfohlen. Der Normwert liegt dabei bei >200 µg Elastase pro Gramm Stuhl. Sind Klinik und CT negativ, sollte die Elastase-Messung nicht durchgeführt werden.

In Übereinstimmung mit den deutschen S3-Leitlinien wird die Elastase-Bestimmung im Stuhl für die Hausarztpraxis empfohlen. Sie ist leicht durchführbar und gibt einen groben Hinweis auf eine EPI. Die Elastase-Messung sollte jedoch nicht durchgeführt werden, wenn die Klinik und das CT negativ sind. Die Sensitivität dieses Tests liegt bei der leichten EPI bei 54%, der moderaten bei 75% und bei der schweren EPI bei 95% [1]. Der Normwert für Elastase im Stuhl liegt bei >200 µg/g Stuhl. Bei Patienten mit Diarrhoe kann es infolge der Verdünnung zu falsch verminderten Elastase-Werten kommen, so dass diese im Falle einer Diarrhoe nur dann verwertbar sind, wenn sich ein normwertiger Test nachweisen lässt.

Langzeit-Stuhlsammlung

Zur Messung der EPI ist die Langzeit-Stuhlsammlung mit einer täglichen Einnahme von 100 g Fett indiziert. Sie soll während 2–3 Tagen erfolgen.

Eine Langzeit-Stuhlsammlung ist zur Diagnose einer Fett-Maldigestion geeignet. Dieser Test muss jedoch nach einem standardisierten Protokoll erfolgen, was in der Praxis, vor allem beim Hausarzt, oft sehr schwierig ist. Für die Langzeit-Stuhlsammlung muss der Patient während fünf Tagen rund 100 g Fett pro Tag zu sich nehmen und an den letzten drei Tagen das gesamte Stuhlvolumen sammeln. Die Sammlung der Probe ist unangenehm und langwierig und die Compliance meist entsprechend gering. Es ist sinnvoll, diesen Test dem Spezialisten zu überlassen [9].

In Deutschland wird dieser Test wegen des hohen Aufwandes nicht mehr empfohlen, dafür wird die qualitative Stuhlfettbestimmung in den meisten grösseren Zentren durchgeführt. Etwas mehr als die Hälfte der Schweizer Experten empfehlen die Langzeit-Stuhlsammlung zur Messung der EPI.

Abklärungen beim Spezialisten

Bei Verdacht auf CP sollte der Patient an einen Spezialisten überwiesen werden.

Die meist unspezifischen Symptome einer CP und die zum Teil schwierig durchzuführenden Untersuchungen erschweren die Diagnose der Krankheit. Die Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Facharzt ist daher von grosser Bedeutung und trägt wesentlich zu einer raschen Diagnose und Behandlung des Patienten bei (Abb. 1 [6]).

Meist präsentieren sich Patienten mit Symptomen, die einen initialen Verdacht auf CP zulassen, beim Hausarzt. Dieser führt die ersten Untersuchungen durch. Erhärtet sich der Verdacht auf CP, sollte der Patienten zur vertieften Diagnostik an den Facharzt überweisen werden, welcher die detaillierte Diagnose stellt und die Therapie initiiert. Für die Überwachung des Krankheits- und Therapieverlaufes wird der Patient wieder an den Hausarzt zurücküberwiesen.

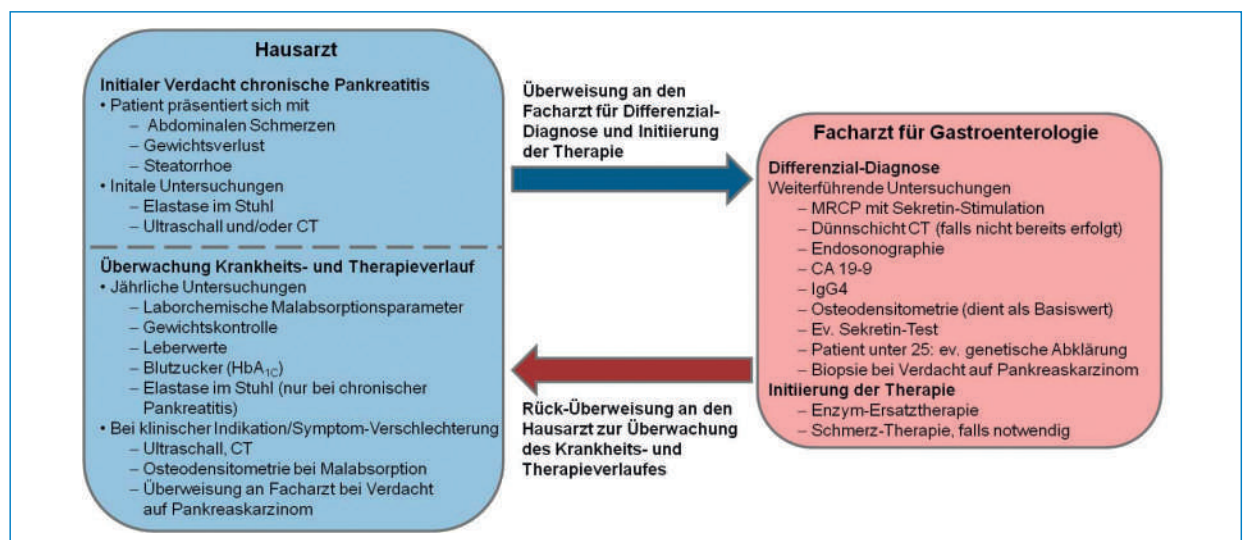


Abbildung 1

Zusammenarbeit von Hausarzt und Facharzt für Gastroenterologie bei der Diagnose, Behandlung und Überwachung von Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Sekretin-Test

Der Sekretin-Test ist ein guter Test, aber in der Praxis nicht durchführbar.

In den Deutschen S3-Leitlinien wird der Sekretin-Pankreozymin-Test nicht mehr empfohlen, da der Test in Deutschland vom Markt genommen wurde, obwohl der Test per se eine hohe Aussagekraft für das Vorliegen einer EPI hat. Die Durchführung eines Sondentests unter alleiniger Sekretin-Stimulation wird nur spezialisierten Zentren und bei streng selektierten Fragestellungen empfohlen [1]. Auch für die Schweiz empfiehlt die Konsensus-Gruppe nur z.T. den invasiven Sekretin-Test. In der Schweiz wird der Test nur noch am Universitätsspital Basel angeboten. Das exokrine Pankreas wird durch die Gabe von Sekretin stimuliert und der Pankreassaft mittels einer im Duodenum platzierten Sonde abgeleitet. So können die Konzentrationen von Bikarbonat, Lipase und Amylase gemessen werden.

Weitere Untersuchungen bei nachgewiesener EPI

Bei nachgewiesener EPI wird als nächster diagnostischer Schritt eine MRCP (möglichst mit Sekretin-Stimulation) empfohlen.

Anders als in den Deutschen Leitlinien, wo eine explizite Empfehlung fehlt, aber eine positive Beurteilung der Methode besteht, wird für die Schweiz die Magnet-Resonanz-Cholangio-Pankreatikographie (MRCP) mit Stimulation mittels Sekretin zur Darstellung des Ductus pancreaticus empfohlen.

Etwas gleich viele Experten waren der Meinung, dass im Rahmen der weiteren Diagnostik auch ein Dünnschicht-CT durchgeführt werden kann. Wie bereits eingangs erwähnt, wird für die Schweiz ein CT als weiteres initiales bildgebendes Verfahren nach dem Abdomen-Ultraschall unterstützt und nicht wie in den Deutschen S3-Leitlinien die Endosonographie.

Die Bestimmung von Carbohydrat-Antigen 19-9 (CA 19-9) kann Hinweise auf ein bestehendes Pankreaskarzinom geben [10]. Die Durchführung dieser Analyse wird aber weder in den S3-Leitlinien noch durch die Mehrheit der Schweizer Experten prinzipiell als notwendig erachtet und nur als Verlaufsmarker vor einer chirurgischen Therapie diskutiert.

Die IgG4-Messung erlaubt Rückschlüsse darauf, ob es sich um eine Autoimmunpankreatitis handeln könnte [11]. In den Deutschen Leitlinien wird die IgG4-Messung nicht erwähnt. Eine knappe Mehrheit der Schweizer Experten empfiehlt die Bestimmung von IgG4. Sie sollte allerdings beim Spezialisten durchgeführt werden.

Genetische Abklärung

Bei Patienten unter 25 Jahren sollte bei nachgewiesener CP eine genetische Abklärung durchgeführt werden.

Wie in den S3-Leitlinien besteht auch bei der Schweizer Konsensus-Gruppe ein starker Konsensus hinsichtlich

der genetischen Abklärung. Gesucht wird das Vorliegen einer Mutation im kationischen Trypsinogen-Gen PRSS1 oder im Gen des Serinprotease-Inhibitors SPINK-1. Die genetische Abklärung ist nur in Einzelfällen indiziert, so dass der Facharzt individuell aufgrund des Alters (unter 25 Jahre), der Familienanamnese und weiterer Risikofaktoren entscheidet, ob diese sinnvoll ist.

Die Analyse ist sehr aufwendig und kostspielig und bedarf einer genetischen Beratung, immer des ausdrücklichen Einverständnisses des Patienten sowie einer Kostengutsprache der Krankenkasse.

Enzym-Ersatztherapie

Die Therapie der EPI in Zusammenhang mit einer CP besteht in einer medikamentösen Enzym-Substitution. Das Ziel ist es, die Auswirkungen der Maldigestion zu lindern und einen möglichst normalen Ernährungszustand zu erreichen. In der Schweiz sind zwei Präparate für die Enzym-Ersatztherapie zugelassen, Creon® (Abbott) und Panzytrat® (Sigma-Tau). Die Basis zur Herstellung beider Präparate ist Schweinepankreasgewebe [12]. Bei beiden Medikamenten handelt es sich um eine Mischung verschiedener Pankreas-Enzyme, bestehend aus Lipase, Amylase und Protease [12]. Von den drei Enzymen ist die Lipase am säureempfindlichsten und es besteht die Gefahr, dass ein Teil des Enzyms bereits während der Magenpassage inaktiviert wird. Die Enzyme werden deshalb in Form von magensaftresistenten Mikropellets (Creon®) bzw. als Mikrofilmtabletten (Panzytrat®) in einer Kapsel oral eingenommen. Die Kapseln lösen sich im Magen auf und die Mikropellets/Mikrofilmtabletten gelangen mit dem Nahrungsbrei in den Darm. Für die Chymus-synchrone Passage der Pellets bzw. Filmtabletten spielt die Grösse dieser Partikel eine Rolle. Optimal ist eine Partikelgrösse von <1,7 mm [13]. Durch den Anstieg des pH-Wertes im Duodenum werden die Mikropellets/Mikrofilmtabletten aufgelöst und die Pankreasenzyme freigesetzt.

Mögliche Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Enzym-Ersatztherapie sind abdominelle Symptome (in <10% Bauchschmerzen, Stuhlgangveränderungen, Übelkeit/Erbrechen) oder sehr selten allergische Reaktionen.

Entscheid für eine Enzym-Ersatztherapie

Die Entscheidung zur Enzym-Ersatztherapie basiert auf klinischen Kriterien (Gewichtsverlust, Stuhlfrequenz, Fettstühle) und auf laborchemischen Malabsorptionsparametern (Albumin, Zink, Ferritin, fettlösliche Vitamine).

Ohne klinische Symptome kann auch bei reduzierter Elastase im Stuhl auf eine Behandlung verzichtet werden.

Der Einsatz einer Enzym-Ersatztherapie sollte sorgfältig abgewogen werden. So ist eine verminderte Elastase im Stuhl als alleiniges Kriterium für den Therapiebeginn nicht ausreichend. Sind jedoch weitere Symptome vorhanden, so sollte Pankreatin supplementiert werden. Auch die Deutschen S3-Leitlinien empfehlen eine Enzym-Ersatztherapie bei geringer pathologischer Stuhlfett-

ausscheidung, sofern Zeichen der Malassimilation oder Malabsorption vorliegen [1].

Fehlen entsprechende Symptome für den Nachweis einer CP, kann eine Enzym-Ersatztherapie versucht werden und das Ansprechen zur Erhärtung der Diagnose hinzugezogen werden.

Enzym-Ersatz als Schmerztherapie

Die Behandlung von Schmerzen ist keine Indikation zur Enzym-Ersatztherapie.

Die Durchführung einer Enzym-Ersatztherapie zur Behandlung von Schmerzen ist nicht empfehlenswert. Auch die S3-Leitlinien sind diesbezüglich sehr deutlich und verneinen mit einem Evidenzgrad 1a und einem Empfehlungsgrad A den Einsatz einer Enzym-Substitution zur Bekämpfung der Schmerzen.

Es ist generell umstritten, ob eine Enzym-Ersatztherapie einen direkten Einfluss auf das Leitsymptom Schmerz hat [12, 13]. Die Studienlage ist unklar, da ein Vergleich zwischen einzelnen Studien aufgrund der unterschiedlichen Methodik zur Schmerzbewertung und diversen Patientengruppen erschwert wird. In vier Studien konnte keine Schmerz-Verbesserung im Zusammenhang mit der Enzym-Ersatztherapie festgestellt werden [14–17]. Zwei weitere Studien zeigten jedoch, dass durch die Enzym-Ersatztherapie eine Schmerzreduktion erreicht werden konnte [18, 19]. Es ist möglich, dass die Enzym-Ersatztherapie eine positive Wirkung erzielen kann, wenn die Schmerzen als Folge von Blähungen oder generellem Unwohlsein aufgrund der Maldigestion auftreten. Dennoch ist ein Beginn einer Enzym-Ersatztherapie nur zur Therapie der Schmerzen nicht indiziert. Für die Hälfte der Schweizer Experten ist eine Enzym-Ersatztherapie wegen Schmerzen denkbar.

Im Allgemeinen sollte die Schmerztherapie konservativ nach dem WHO-Stufenschema (Abb. 2) erfolgen, dabei wurde in Studien jedoch nur die Wirksamkeit unterschiedlicher Morphine untersucht [1]. Bei gewissen Patienten kann eine Schmerzreduktion oder -freiheit durch einen endoskopischen Eingriff erreicht werden [1].

Dosierung und Einnahme der Enzym-Ersatztherapie

Die Enzym-Ersatztherapie sollte zu Beginn variabel dosiert sein, wobei die Angaben der Fachinformation eingehalten werden sollen. Es wird empfohlen, die Medikamente während den Mahlzeiten einzunehmen.

Zu Beginn der Enzym-Ersatztherapie sollte eine hohe Dosis, die variabel auf die Art der Mahlzeit abgestimmt ist, verschrieben und im Verlauf der Behandlung, je nach Symptomverlauf, angepasst werden. Es hat sich gezeigt, dass die Enzym-Ersatztherapie in der Praxis oft mit einer zu tiefen Dosis initiiert wird. Die notwendige Dosis der Enzym-Ersatztherapie zur Verbesserung der Anzeichen und Symptome einer Malabsorption ist von Patient zu Patient verschieden und liegt zwischen 25 000 und 80 000 U. Ph. Eur. Lipase pro Hauptmahlzeit sowie zwischen 12 500 und 40 000 U. Ph. Eur. Lipase pro Zwischenmahlzeit [20]. Gemäss den S3-Leitlinien soll die verabreichte Pankreatin-Dosis eine ausreichend enzymatische Aktivität für die Verdauung einer Mahlzeit beinhalten. Sie empfehlen pro Hauptmahlzeit zwischen 20 000 bis 40 000 U. Ph. Eur. Lipase als Einstiegsdosis. Auch bei den Zwischenmahlzeiten weichen die S3-Leitlinien von dem Schweizer Konsensus ab und empfehlen 10 000 bis 20 000 U. Ph. Eur. Lipase pro Zwischenmahlzeit.

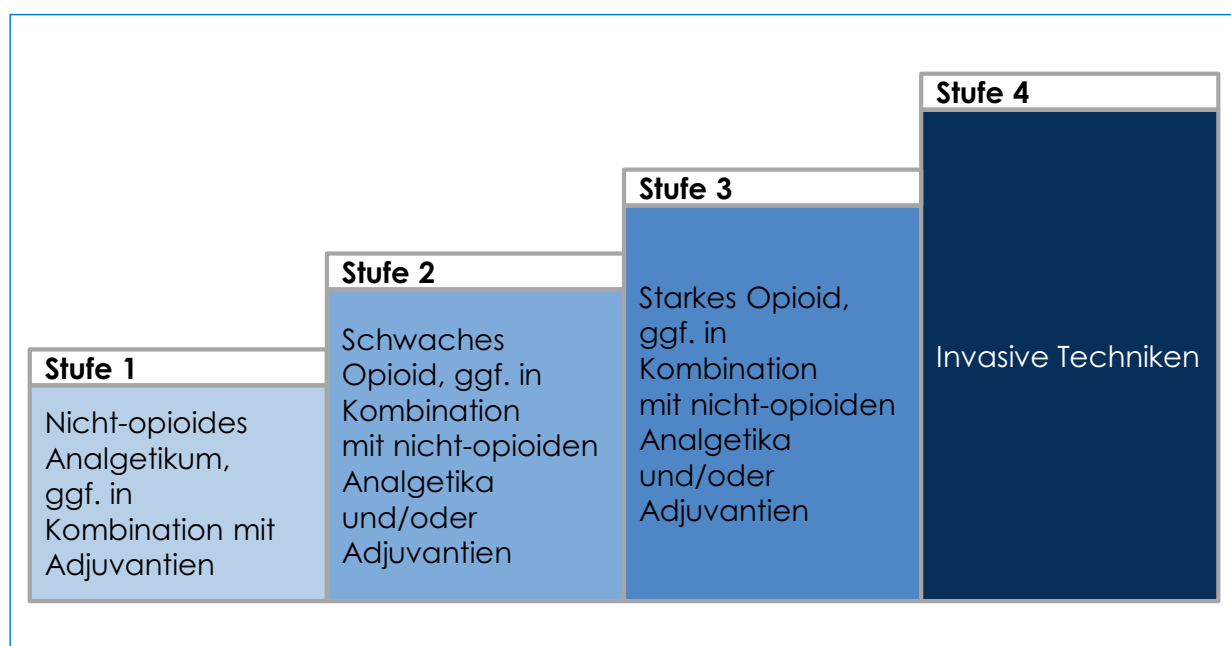


Abbildung 2 WHO-Stufenschema zur Schmerzbehandlung (gemäss World Health Organisation. Cancer pain release appraising the WHO Analgesic Ladder on its 20th anniversary, Genève, WHO, 2006).

Die Enzym-Ersatztherapie sollte jeweils während oder unmittelbar nach der Mahlzeit eingenommen werden, um eine optimale Durchmischung der Mikropellets/Mikrofilmtabletten mit dem Nahrungsbrei zu erreichen.

Therapieerfolg, Dosis-Anpassung

Kriterien zur Beurteilung des Erfolges einer Enzym-Ersatztherapie sind Gewichtszunahme sowie laborchemische Verbesserung der Malabsorption, wenn kein Gewichtsverlust vorhanden ist. Bei unzureichender Wirkung der Enzym-Ersatztherapie sollte eine Dosissteigerung erfolgen. Die hochdosierte Enzym-Ersatztherapie sollte immer von einer Hemmung der Säureproduktion mittels PPI begleitet werden. Die Maximaldosis einer Enzym-Ersatztherapie wird durch die Angaben in der Fachinformation bestimmt.

Laborchemische Malabsorption mit oder ohne Gewichtsverlust sind Hinweise auf eine unzureichende Enzym-Ersatztherapie. Bei Ausbleiben einer Steigerung des Gewichtes bzw. einer Verbesserung der Malabsorption infolge der Enzym-Ersatztherapie, ist der Beginn eines Protonenpumpen-Hemmers indiziert, um auf diesem Weg einer möglichen Inaktivierung der Lipase durch die Magensäure entgegenzuwirken [21].

Die Dosis der Enzym-Ersatztherapie kann bei bestehender Säurehemmung verdoppelt werden, dabei sollte jedoch die in der Fachinformation angegebene Maximaldosis nicht überschritten werden [20].

Während der Schweizer Konsensus davon ausgeht, dass bei unzureichender Wirksamkeit der Enzym-Ersatztherapie erst die Säurehemmung und dann eine Dosisverdoppelung der Enzym-Substitution erfolgen soll, sind sich die Autoren der Deutschen S3-Leitlinien darüber einig, dass generell Präparate mit Säureschutz ohne begleitende Säuresuppression eingesetzt werden sollten. Sie erwähnen, dass solche Präparate die Stuhlfettausscheidung stärker senken als solche ohne. Bei unzureichender Wirksamkeit empfehlen sie, dass die Enzym-Dosis verdoppelt, gegebenenfalls gar verdreifacht werden soll. Bezüglich Höchstdosis wird darauf hingewiesen, dass Dosen über 10000–20000 Einheiten pro kg Körpergewicht vermieden werden sollen [1]. Von einer solch hohen Dosierung ist kein gesteigerter Nutzen zu erwarten, zudem ist ein (sehr geringes) Risiko für die Entwicklung einer fibrosierenden Kolonopathie unter höchsten Dosen Pankreatin beschrieben.

Wenn diese Massnahmen nicht zu einer Besserung der Symptome führen, sind andere Ursachen der Beschwerden zu suchen. So findet sich bei Patienten mit einer chronischen Pankreatitis häufig eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms, was ursächlich für persistierende Beschwerden sein könnte. Da eine solche einer Therapie gut zugänglich ist, sollte sie bei persistierenden Beschwerden differentialdiagnostisch gesucht werden.

Ernährung

Ideal ist die Einnahme von drei Haupt- und zwei Zwischenmahlzeiten pro Tag.

Ernährungsberatung und Vitamin-Supplementierung

Ernährungsberatung und Vitaminpräparate sollten allen Patienten parallel zur Enzym-Ersatztherapie empfohlen werden.

Bei Patienten unter Enzym-Ersatztherapie sollten regelmässig, d.h. einmal jährlich, die Malabsorptionsparameter Vitamin A, D und B₁₂ sowie Folsäure, Zink und Ferritin bestimmt werden.

Durch die mangelnde Fettabsorption bei EPI werden vor allem die fettlöslichen Vitamine schlecht aufgenommen. Um eine ausreichende Versorgung mit Vitaminen und Spurenelementen sicherzustellen, ist es empfehlenswert, die Enzym-Ersatztherapie mit einem Vitaminpräparat zu ergänzen (Zustimmung bei $\frac{2}{3}$ der Schweizer Experten). Zusätzlich ist eine unterstützende Ernährungsberatung sehr hilfreich. Fast alle Schweizer Experten empfehlen die jährliche Bestimmung der Malabsorptionsparameter Vitamin A, D und B₁₂, Folsäure, Zink und Ferritin. Die S3-Leitlinien knüpfen die Substitution von Vitaminen und Spurenelementen an das Vorhandensein von klinischen Mangelsymptomen und empfehlen keine Substitution per se. Auch die Bestimmung der Parameter wird in den Deutschen Leitlinien entgegen dem Schweizer Standard nur in Einzelfällen empfohlen.

Lebensführung

Eine generelle Empfehlung zur fettarmen Diät ist nicht sinnvoll.

Dem Patienten muss geraten werden, auf Nikotin und Alkohol zu verzichten.

Entgegen der oft bestehenden Meinung ist eine fettarme Diät bei CP nicht sinnvoll, da durch Fettreduktion in der Nahrung die ausreichende Zufuhr von Kalorien und fettlöslichen Vitaminen weiter erschwert wird. Auch die S3-Leitlinien stimmen darin überein. Ausnahme: Wenn es trotz adäquater oraler Enzym-Substitution bei weiterem Fortschreiten der EPI klinisch zu subjektiv belastenden Zeichen einer Fettmaldigestion kommt, kann die oral zugeführte Fettmenge je nach Verträglichkeit reduziert werden [1].

Hinsichtlich Verzicht auf Alkohol und Nikotin sind sich alle Leitlinien und Spezialisten einig [1]. Alkohol stellt einen wesentlichen Risikofaktor für die Progression einer EPI bei CP dar. Ob kleine Mengen Alkohol bei bereits bestehender CP schädlich sind, bleibt mangels Studiendaten umstritten. Obwohl das Rauchen nicht gesichert als alleiniger Auslöser einer CP identifiziert werden konnte, beschleunigt Nikotin eine Progression sowohl der CP als auch der EPI. Selbst beim Verzicht auf Alkohol führt fortgesetztes Rauchen zu einem rascheren Fortschreiten der Krankheit [5, 22].

Nachkontrollen bei nachgewiesener CP

Frequenz

Der Hausarzt sollte den Patienten einmal jährlich sehen.

Eine CP schädigt das Organ irreversibel. Dadurch ist eine regelmässige Überwachung des Krankheits- und Therapieverlaufes sehr wichtig. Die Autoren empfehlen, dass der Hausarzt den Patienten mindestens einmal jährlich sehen sollte. Aufgrund des Auftretens von therapierbaren Komplikationen sehen die S3-Leitlinien sogar eine halbjährliche Kontrolle vor. Der Nutzen einer Verlaufskontrolle konnte bislang jedoch nicht mit Studien belegt werden [1].

Abklärungen

Liegt eine CP ohne EPI vor, sollte die Elastase im Rahmen der Nachkontrollen gemessen werden. Liegt eine EPI vor, ist diese Messung nicht mehr erforderlich.

Bei bestehender CP ohne EPI ist die regelmässige (1×/Jahr) Messung der Elastase im Stuhl nach Meinung der meisten Schweizer Spezialisten (73%) angezeigt. Damit soll die mögliche Entwicklung einer EPI frühzeitig erfasst werden. Sobald eine EPI festgestellt wird, ist die Messung der Elastase jedoch nicht mehr aussagekräftig. Die S3-Leitlinien stimmen hier insofern überein, dass sie die Bestimmung der Stuhlfettausscheidung oder einen Pankreasfunktionstest empfehlen, wenn klinische Zweifel bestehen, dass die Persistenz der Symptome durch eine mangelnde Wirksamkeit der Enzym-Substitution zu erklären ist [1].

Bildgebende Verfahren im Follow-up

Bildgebende Verfahren sollten nur bei klinischer Indikation eingesetzt werden.

Bildgebende Verfahren werden in der Krankheitsüberwachung – wie in den S3-Leitlinien – nach Meinung der Autoren nur bei klinischer Indikation, wie deutliche Verschlechterung der Symptome, fehlende Wirksamkeit der Therapie oder starker Gewichtsverlust, empfohlen.

Überwachung der Enzymersatztherapie

Die Wirksamkeit der Enzym-Ersatztherapie sollte durch regelmässige Kontrollen des Gewichts und der Malabsorptionsparameter überwacht werden.

Der Erfolg einer Enzym-Ersatztherapie und der begleitenden Massnahmen (Vitaminpräparate, Ernährungsberatung) wird in erster Linie anhand von klinischen Parametern bestimmt. Um Veränderungen aufgrund der Therapie festzustellen, eignet sich dabei die jährliche Bestimmung der Malabsorptionsparameter Vitamin A, D und B₁₂ sowie von Folsäure, Zink und Ferritin. Das Verschwinden der klinischen Anzeichen von Malab-

sorption (Gewichtszunahme, Verbesserung abdomineller Beschwerden, Normalisierung des Vitaminhaushaltes) geht meist auch mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher [23]. Wie bereits erwähnt, wird dies so von den S3-Leitlinien nicht empfohlen, dies entspricht jedoch dem Usus in der Schweiz.

Laborchemische Kontrollen durch den Hausarzt

Die jährliche Messung der Leberwerte durch den Hausarzt wird nur von einer knappen Mehrheit der Spezialisten unterstützt. Die Messung des Blutzuckers alle 6 bis 12 Monate wird empfohlen.

Überprüfung der Leberwerte und des Blutzuckers (HbA_{1c}) wird nur von der Hälfte der Schweizer Spezialisten als notwendig erachtet, wobei Ersteres in den S3-Leitlinien gar nicht erwähnt wird. Im Verlauf der Krankheit entwickelt sich oft ein Diabetes mellitus, da sowohl die exokrine als auch die endokrine Funktion des Organs geschädigt werden [24]. Bei Patienten mit bestehender endokriner oder exokriner Pankreasinsuffizienz sollte deshalb nach Beginn einer Enzym-Ersatztherapie auf die Entwicklung des Blutzuckerspiegels geachtet werden, da die Therapie auch zu einer Verbesserung der Kohlehydrataufnahme führen und somit den Blutzuckerhaushalt beeinflussen kann. Es wird empfohlen, die Leberwerte zu überprüfen, um eine Gallenabflussbehinderung aufgrund einer Gallengangskompression zu erkennen, um eine mögliche sekundär biliäre Zirrhose zu verhindern. Die Autoren empfehlen eine jährliche Überprüfung der Werte, die S3-Leitlinien eine Verlaufskontrolle in Intervallen von 6–12 Monaten [1].

Es ist sinnvoll, dass der Hausarzt im Rahmen der Nachkontrolle eine Osteodensitometrie veranlasst, auf jeden Fall bei Malabsorption. Als Basiswert dient die initiale Messung.

Im Rahmen der initialen Diagnose wird durch den Facharzt eine Osteodensitometrie veranlasst, da durch die Malabsorption auch die Aufnahme von Vitamin D beeinträchtigt wird. Diese Messung wird während der Krankheitsüberwachung als Basiswert für die weitere Kontrolle der Knochendichte herangezogen. Besonders bei bestehender Malabsorption trotz Enzym-Ersatztherapie sollte eine regelmässige Osteodensitometrie-Messung durch den Rheumatologen nicht vergessen werden, um allfällige Probleme frühzeitig zu erkennen. Diese Empfehlung wurde auch in die S3-Leitlinien aufgenommen. Osteodensitometrie ohne Malabsorption kann teilweise zu Rückfragen der Krankenkasse führen.

Patienten mit CP sollten bei familiärer Vorbelastung hinsichtlich eines Pankreaskarzinoms überwacht werden.

20 Jahre nach der Diagnose ist die Mortalität von Patienten mit CP im Vergleich zu der entsprechenden Altersgruppe um 38,4% erhöht [1]. Dies ist nicht zuletzt

darauf zurückzuführen, dass das Risiko für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms 16-fach, bei zusätzlichem Rauchen 25-fach, erhöht ist [1].

Da es keine einfach durchführbaren Vorsorgeuntersuchungen gibt, ist die intensive Überwachung wie in den S3-Leitlinien nur bei familiärer Vorbelastung oder bei einem konkreten klinischen Verdacht empfohlen. Diese Empfehlung wird nur von einer Minderheit der Schweizer Spezialisten mitgetragen (40%). Über die Art der Vorsorgeuntersuchungen sowie die Zeitintervalle, in denen diese stattfinden sollen, herrscht in der internationalen Literatur keine einheitliche Meinung.

Mitglieder der Konsensus-Gruppe

- Prof. Dr. med. Peter Bauerfeind
Universitätsspital Zürich
- Prof. Dr. med. Christoph Beglinger
Universitätsspital Basel
- Prof. Dr. med. Lukas Degen
Universitätsspital Basel
- Prof. Dr. med. Jean-Louis Frossard
Hôpitaux Universitaires de Genève
- Prof. Dr. med. Beat Gloor
Inselspital Bern
- Dr. med. Christine N. Manser
Universitätsspital Zürich
- Prof. Dr. med. Walter Richard Marti
Kantonsspital Aarau

- Prof. Dr. med. Beat Müllhaupt
Universitätsspital Zürich
- Prof. Dr. med. Markus Schäfer
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
- Prof. Dr. med. Bruno Schmied
Kantonsspital St. Gallen
- PD Dr. med. Kaspar Truninger
Spital Region Oberaargau
- PD Dr. med. Radu Tutuian
Inselspital Bern
- PD Dr. med. Christoph Weber
Klinik Sonnenhof Bern
- Prof. Dr. med. Markus Weber
Stadtpital Triemli Zürich
- Prof. Dr. med. Kaspar Z'graggen
Klinik Hirslanden Bern

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Peter Bauerfeind
Leitender Arzt
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsspital Zürich
[peter.bauerfeind\[at\]jusz.ch](mailto:peter.bauerfeind[at]jusz.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.