Chronische Pankreatitis

Für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis (CP) gibt es unterschiedliche Ursachen und Erklärungsmodelle. Alkoholabusus mit mehr als 80 g Alkohol pro Tag über einen Zeitraum von bis zu 12 Jahren ist in 70–80% der Fälle die häufigste Ursache für die Entwicklung einer CP. Nikotinabusus wird zumindest als verstärkender Faktor bei bestehender CP angesehen, wenn nicht sogar als eigenständige Ursache dieser Erkrankung. Wesentlich seltener handelt es sich um die hereditäre Form der CP, bei der eine familiäre Häufung mit Erkrankungsbeginn vor dem 20. Lebensjahr vorliegt. Genetische Risikofaktoren wie Mutationen im kationischen Trypsinogen-Gen (*PRSSI*), im *SPINK1*-Gen, im *CTRC*-Gen und im *CFTR*-Gen werden heutzutage als Ursache für diese Form der CP gesehen. Seltener handelt es sich um eine Autoimmunpankreatitis, die tropische Form der CP, die vorwiegend in Asien und Afrika vorzufinden ist, eine posttraumatische Form nach Verletzungen des Pankreas, eine CP auf dem Boden eines Pankreas divisum oder die obstruktive Form der CP, bei der eine Verlegung mit Aufstauung des Pankreasgangs durch benigne/maligne Strikturen vorliegt. Ein 28-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer CP haben Patienten mit primären Hyperparathyroidismus, bei denen es durch die intraduktalen Kalziumausfällungen zur Obstruktion bzw. durch Kalzium direkt zu einer Aktivierung der Verdauungsenzyme kommt.

Folge der rezidivierenden Pankreatitis ist ein bindegewebiger Umbau des Bauchspeicheldrüsenparenchyms mit fortschreitendem Verlust der exokrinen und endokrinen Funktion. Daneben kommt es zu charakteristischen Komplikationen wie z. B. Pseudozysten, Pankreasangste-

nosen, Duodenalstenosen, Gefäßkomplikationen, Kompression der Gallenwege, einer Mangelernährung sowie einem schwer beherrschbaren Schmerzsyndrom. Das pathomorphologische Bild bei CP ist gekennzeichnet durch unregelmäßige Sklerosierung des Organs, sei es fokal, segmental oder diffus. Erweiterungen des Hauptgangs und der Nebenäste können sowohl zusammen als auch unabhängig voneinander vorkommen. Die Ursache der Dilatation ist nicht immer klar, meistens jedoch durch Strikturen, Proteinniederschläge oder Steine (Kalzifikationen) in den Gängen bedingt.

Leitsymptom der CP ist der gürtelförmige, rezidivierende oder dauerhafte bis in den Rücken ausstrahlende Oberbauchschmerz. Die Ursache der Schmerzen ist multifaktoriell. Zu den pankreatogenen Ursachen des Schmerzes zählen die entzündlichen Infiltrationen des Parenchyms und der Nervenscheiden, insbesondere sensibler Nerven. Eine Abflussbehinderung des Pankreassekretes durch Gangstenosen oder Steine kann durch Druckerhöhung ebenfalls zur Schmerzsymptomatik führen.

» Eine manifeste Maldigestion tritt erst nach Verlust von 90% der Organfunktion auf

Ein weiteres Leitsymptom der CP ist die Pankreasinsuffizienz, die sich im exokrinen Organanteil in Form einer Maldigestion mit Steatorrhö präsentieren kann. Eine klinisch manifeste Maldigestion als Folge der exokrinen Insuffizienz tritt allerdings erst nach Verlust von 90% der exokrinen Organfunktion zutage. Auch ohne symptomatische Steatorrhö kann eine

exokrine Pankreasinsuffizienz zu Mangelernährung und Gewichtsverlust führen. Eine endokrine Pankreasinsuffizienz mit Diabetes mellitus entsteht bei Patienten mit CP erst nach langjährigem Krankheitsverlauf. Die CP-assoziierte, häufig insulinpflichtige Diabeteserkrankung unterscheidet sich zudem wesentlich vom insulinabhängigen Typ-1- und -2-Diabetes, da die Glucagon-produzierenden α -Zellen ebenfalls geschädigt werden und damit die Patienten unter klinisch relevanten Hypoglykämien leiden.

Die chronische Pankreatitis wird als Risikofaktor für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms betrachtet. Dies wurde im Rahmen der Untersuchungen der „International Pancreatitis Study Group“ bei 2015 Patienten mit CP über eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 7,4 Jahren festgestellt: In dieser Kohorte wurden nach einem Krankheitsintervall von mindestens 2 Jahren 56 Pankreaskarzinome diagnostiziert. Die kumulative Inzidenz für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms betrug nach 20 Jahren ca. 4%. Umgekehrt kann auch ein Pankreaskopfkarzinom in seltenen Fällen durch eine tumorbedingte Gangobstruktion die Ursache einer Pankreatitis sein, sodass ein Vorliegen sowohl einer CP als auch eines Pankreaskarzinoms doch eher häufiger auftritt.

In Bezug auf die Differenzialdiagnose einer entzündlich bedingten Raumforderung bei CP im Vergleich zu einem Pankreaskarzinom herrscht trotz Ausschöpfung sämtlicher diagnostischer Mittel erhebliche Unsicherheit. Zwar kann bildgebend eine sehr hohe Treffsicherheit zwischen CP und Pankreaskarzinom erzielt werden, dies gilt jedoch nicht für den Sonderfall einer Raumforderung und somit eines möglichen Pankreaskarzinoms

auf dem Boden einer CP. Aufgrund der äußerst schlechten Prognose im Falle eines nicht operierten Karzinoms ist die Empfehlung nach wie vor gerechtfertigt, bei resektablem Befund stets eine Operation durchzuführen, wenn ein Karzinom nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Die Therapie der CP beschränkt sich zunächst bei fehlenden kausalen Therapieansätzen neben Alkohol- und Nikotinentzug auf die konservative Symptombekämpfung mittels Enzymsubstitution, analgetischer Therapie und optimierter Einstellung der endokrinen Insuffizienz.

Indikationen zur chirurgischen Therapie der CP sind – neben dem oben erwähnten unklaren Pseudotumor – therapierefraktäre Schmerzen und/oder lokale Komplikationen. Ziel der chirurgischen Therapie ist die Schmerzfreiheit sowie gute langfristige Lebensqualität bei gleichzeitigem größtmöglichem Erhalt der endo- und exokrinen Organfunktion.

Da endoskopische Verfahren prinzipiell ebenfalls für diese Indikationen angewendet werden können, ist eine frühe interdisziplinäre Diskussion zur Festlegung des für den einzelnen Patienten am besten geeignete Therapiekonzept zu fordern. Hierbei sind vor allem die langfristigen Erfolgsaussichten einer endoskopischen Therapie abzuwägen. Die Ergebnisse der letzten Jahre propagieren mehr und mehr die frühzeitige chirurgische Intervention, wodurch sich eine fortschreitende globale Pankreasinsuffizienz zumindest hinausögern lässt.

Komplikationen der CP, die sich bei über 30–60% der Patienten im Verlauf der Erkrankung entwickeln, sind typischerweise Stenosierung des Ductus hepatocholedochus, Duodenalstenose, Pankreaspseudozysten oder Pankreasgangsteine mit vorgeschalteten Pankreasgangdilatationen. Pseudozysten, die zu Komplikationen wie Magenausgangstenose, Blutung, Schmerzen, Cholestase oder Gefäßstenosen geführt haben, sollten endoskopisch oder chirurgisch behandelt werden. Die chirurgische Zystojejunostomie zur Pseudozystenbehandlung hat einen Trend zu höheren Erfolgsraten, ist aber mit einer etwas höheren Letalität behaftet als die endoskopische Pseudozystendrainage ins Duodenum oder in den Magen.

Pankreaspseudozysten, die eine bindegewebige Wand von mehr als 5 mm haben, eignen sich besonders für eine endoskopische oder auch operative Drainage.

Bei distaler Gallengangsstenose mit Cholestase oder Ikterus führt die Stentbehandlung nur bei einem Drittel der Patienten über 12 Monate zu nachhaltigem Erfolg, sodass darüber hinaus eine endoskopische Behandlung nicht empfehlenswert ist. Insbesondere bei kalzifizierender Pankreatitis und gleichzeitiger distaler Gallengangsstenose liefert die operative Versorgung eindeutig bessere Ergebnisse. Pankreasgangsteine und -stenosen, die durch Sekretstau Schmerzen sowie rezidivierende Krankheitsschübe verursachen bzw. eine Pseudozyste oder Fistel unterhalten, können sowohl endoskopisch als auch operativ behandelt werden, wobei die endoskopische Therapie solitären Steinen und proximalen Stenosen vorbehalten ist, wohingegen bei distalen Stenosen sich eher operative Drainageverfahren als überlegen gezeigt haben.

Im Mittelpunkt der chirurgischen Therapie steht neben der Entlastung des gestauten Pankreas- und Gallengangs die Resektion des fibrotischen und kalzifizierten Gewebes als Treiber der Erkrankung. Die Entscheidung zwischen drainierenden und resezierenden Eingriffen muss individuell von den bildmorphologischen und intraoperativen Veränderungen abhängig gemacht werden.

Drainierende Verfahren sind indiziert bei Gangdilationen ohne eine Auftreibung des Pankreaskopfes als vorgeschaltete Ursache im Sinne einer lateralen Pankreatikojejunostomie nach Partington-Rochelle. Resezierende Verfahren sind bei der Kombination einer Parenchymauftreibung mit Gangdilatation indiziert, da hier die Stenose und das erkrankte Gewebe entfernt werden können. Das Spektrum umfasst die partielle Pankreatoduodenektomie nach Kausch-Whipple bzw. die pyloruserhaltende Variante nach Traverso-Longmire, die Pankreaslinksresektion sowie die totale Pankreatektomie, die insbesondere bei zusätzlich bestehendem Malignitätsverdacht nach onkologischen Kriterien ausgewählt werden müssen.

Da bei knapp 50% der Patienten ein entzündlicher Pankreaskopf-pseudotumor als Treiber der Erkrankung mit konsekutivem Gangaufstau besteht, kommen parenchymschonende Resektionen wie die verschiedenen Modifikationen der duodenumerhaltenden Pankreaskopfresektion (DEPKR nach Beger oder Berner-Variante) zum Einsatz. Auch eine klassische bzw. pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie ist möglich, kann jedoch bei entzündlicher Beteiligung der Pfortader und ausgeprägten venösen Kollateralkreisläufen schwieriger durchzuführen sein.

Die Pankreassegmentresektion sowie die V-shaped-Exzision bleiben Sonderindikationen wie der segmentalen Fibrose bzw. der „small-duct disease“ vorbehalten.

Neben der Erfolgsrate sind natürlich in die Entscheidungsfindung auch die Komplikationen und insbesondere die Letalität der Therapieverfahren mit einzubeziehen. Die historisch mit einer hohen Morbidität einhergehende Pankreaschirurgie hat sich in den letzten Jahrzehnten allerdings durch Optimierung der Operationstechnik, des perioperativen Managements und der Bildung von High-Volume-Zentren deutlich verbessert.

Prof. Dr. Christiane Bruns

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Bruns

Chirurgische Klinik und Poliklinik,
LMU München – Klinikum Großhadern,
Marchioninistraße 15, 81377 München
Christiane.Bruns@med.uni-muenchen.de