

Schmerz 2014 · 28:294–299
 DOI 10.1007/s00482-014-1407-5
 Online publiziert: 6. Juni 2014
 © Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.
 Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg -
 all rights reserved 2014

J.C. Preiß¹ · J.C. Hoffmann²

¹ Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie,
 Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin

² Medizinische Klinik I, St. Marienkrankenhaus, Ludwigshafen

Schmerztherapie bei chronischer Pankreatitis und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Chronischer Schmerz als Leitsymptom ist das zentrale Merkmal zahlreicher gastroenterologischer Krankheitsbilder. In dieser Arbeit soll die Behandlung exemplarisch an den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und der chronischen Pankreatitis dargelegt werden. Zu beiden existieren zwar ausführliche deutsche Leitlinien, es besteht aber auch große Unsicherheit, da die Beschwerden durch verschiedene somatische und psychologische Faktoren verursacht und moduliert werden und bei beiden Krankheitsbildern mangels hochwertiger Evidenz auf Erfahrungen mit ähnlichen Krankheitsbildern zurückgegriffen werden muss.

Schmerzen sind charakteristische Symptome einer chronischen Pankreatitis oder CED. Dabei sind Schmerzen ausgehend vom Pankreas zumeist durch Stenosen, Obstruktionen oder entzündliche Reizungen der Perineuralscheiden bedingt, Bauchschmerzen bei CED durch Ileus/Subileus-Zustände bei Stenosen sowie peritonitische Reizungen. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl anderer verursachender Faktoren.

Die Selektion der Literatur für die nachstehende Übersicht erfolgte in PubMed mit folgendem Ausdruck: („inflammatory bowel diseases“ OR „chronic pancreatitis“) AND („analgesia“[MeSH] OR „pain management“[MeSH] OR „pain“[MeSH] OR pain[TI]). Zusätzlich wurden Arbeiten berücksichtigt, die in den entsprechenden deutschen Leitlinien zitiert waren.

Chronische Pankreatitis

Die Inzidenz der chronischen Pankreatitis liegt in der westlichen Welt bei 10 aus 100.000 und tritt am häufigsten bei Männern zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auf. Bei der chronischen Pankreatitis führt eine fortschreitende entzündliche Aktivität zu einem dauerhaften strukturellen Schaden der Bauchspeicheldrüse. Etwa 90% aller Patienten mit einer chronischen Pankreatitis leiden unter abdominalen Schmerzen. Entgegen früheren Beobachtungen scheint typischerweise im Laufe der Erkrankung keine spontane Besserung der Symptome, ein „Ausbrechen“, aufzutreten [9, 18, 27].

Wie bei fast allen chronischen Schmerzsyndromen sind auch hier die Schmerzen nicht nur durch einen strukturellen Schaden im Bereich des Zielorgans mit anatomischen Veränderungen und erhöhtem Druck im Gewebe und Gangsystem des Pankreas verursacht. Durch die chronische Entzündung und neuropathische Stimuli entsteht eine Sensibilisierung der lokalen Nervenendigungen. Darüber hinaus können die persistierenden Schmerzreize wie alle chronischen Schmerzformen zu einer zentralen Sensibilisierung führen. Daher sind interventionelle Verfahren, die diese strukturellen Schäden angehen, nicht zuverlässig bei allen Patienten wirksam. Vielmehr spielt eine Störung der Schmerzverarbeitung und des Schmerzempfindens eine wichtige Rolle bei der chronischen Pankreatitis [9, 18, 27].

Schmerztherapie

Zahlreiche Faktoren können eine chronische Pankreatitis oder Beschwerden wie bei chronischer Pankreatitis verursachen (■ **Infobox 1**). Zunächst sollte daher untersucht werden, ob die Schmerzen ursächlich therapiert werden können.

Ein Pankreaskarzinom kann ein Beschwerdebild verursachen, dass mit einer chronischen Pankreatitis vereinbar ist. Umgekehrt kann sich im Rahmen einer chronischen Pankreatitis eine Raumforderung im Pankreas abgrenzen, bei der erst nach Resektion mit Sicherheit ein Malignom ausgeschlossen werden kann. Möglicherweise kann eine Beratung der Patienten mit dem Ziel einer Alkohol- und Tabakabstinenz ein Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen.

Im Rahmen einer chronischen Pankreatitis können zudem Komplikationen auftreten, die zu Schmerzen führen und die

Infobox 1 Ursachen der chronischen Pankreatitis

- Alkoholkonsum
- Tabakabusus
- Hyperkalzämie
- Hyperlipidämie
- Chronische Niereninsuffizienz
- Idiopathisch
- Genetisch
- Autoimmun
- Postnekrotisch (nach schwerer akuter Pankreatitis)
- Ischämisch
- Radiogen
- Obstruktiv [Tumor, posttraumatisch, Pancreas divisum (fraglich), Sphinkter-Oddi-Dysfunktion (fraglich)]

Tab. 1 Wirksamkeit und Risiken ausgewählter Medikamente und Interventionen bei der chronischen Pankreatitis

Referenz	Therapie vs. Kontrolle	Evidenzlevel (nach Oxford); Anzahl Studien/Patienten	Zielvariable	Statistische Maße der Wirksamkeit (95%-Konfidenzintervall)	„Number needed to treat“ (95%-Konfidenzintervall)	„Number needed to harm“; Häufigkeit häufiger und schwerwiegender Risiken
[29]	Tramadol vs. Morphin	1b; 1/25	Schmerzreduktion (VAS 0–10)	Nicht sicher nachvollziehbar, in beiden Gruppen etwa –7	Entfällt	Entfällt; weniger unerwünschte Effekte in Tramadol-Gruppe; Gastrointestinale Effekte bei mindestens 30% der Patienten
[17]	Pregabalin vs. Placebo	1b; 1/64	Schmerzreduktion (VAS 0–10)	–1,51 vs. –0,94 (p=0,003)	Entfällt	2; zumeist Schwindel (Anzahl nicht nachvollziehbar); Zahl der Patienten mit schweren Nebenwirkungen nicht vollständig nachvollziehbar; schweres Betrunkenheitsgefühl 3% vs. 0%
[21] [23] [28]	Pankreasenzyme vs. Placebo	1b; 7/355	Schmerzintensität (kein einheitliches Maß in den einzelnen Studien)	3 Studien: Verum statistisch signifikant besser; 3 Studien: Verum besser, statistisch nicht signifikant; 1 Studie: Verum schlechter, statistisch nicht signifikant	Entfällt	Keine wesentlichen Risiken
[6]	ESWL vs. ESWL plus ERCP	1b; 1/23	Wiederauftreten der Schmerzen	OR: 0,77 (0,23–2,57)	16 (4–∞)	Nicht erhoben
[1]	Endoskopie vs. Chirurgie	1a; 2/111	Schmerzlinderung	RR: 1,62 (1,22–2,15)	Nicht angegeben	Nicht erhoben

ERCP Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie; ESWL Elektroschockwellenlithotripsie; OR Odds Ratio; SMD standardisierter mittlerer Unterschied; RR relatives Risiko; VAS visuelle Analogskala.

kausal behandelt werden sollten. Symptomatische Pseudozysten können endoskopisch oder chirurgisch drainiert werden, während bei Duodenalstenosen auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis oft eine Gastroenterostomie notwendig wird. Bei benignen Gallenwegsstenosen bietet sich eine endoskopische Drainage an. Auf interventionelle Eingriffe bei Pankreasgangobstruktionen wird weiter unten eingegangen.

Medikamentöse Therapie

Bei der chronischen Pankreatitis wird in den meisten Übersichtsbeiträgen und in der deutschen Leitlinie lapidar auf das Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Schmerztherapie verwiesen [9, 12, 18]. Die Effektivität dieses Stufenschemas wurde bei der chronischen Pankreatitis jedoch nie getestet.

Paracetamol bietet sich als Analgetikum der Stufe I an, da es nur wenige Nebenwirkungen hat. Bei manchen Patienten kann aber schon eine Dosis von 4 g täglich zu einem Anstieg der Transaminasen führen und vermutlich eine hepatotoxische Wirkung entfalten. Daher ist es gerade bei Patienten mit Alkoholabusus und begleitender Lebererkrankung problematisch. Andererseits können die klassischen nichtsteroidalen Antirheumatika gerade bei längerfristiger Anwendung zu gastrointestinalen Komplikationen führen.

Metamizol hat eine gute analgetische Wirkung, birgt aber das Risiko einer potenziell irreversiblen Agranulozytose. Die Häufigkeit dieser mitunter tödlichen Nebenwirkung liegt bei 0,0001–0,07%. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat deshalb 2011 erneut darauf hingewiesen, dass Metamizol nur bei starken Schmerzen zugelas-

sen ist, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind, dass Patienten über das Risiko und mögliche Warnsignale einer Agranulozytose informiert werden müssen und dass bei längerer Anwendung regelmäßige Blutbildkontrollen durchgeführt werden sollten.

Zu Tramadol gibt es eine der wenigen randomisierten, kontrollierten Studien (RCT; ■ **Tab. 1**). Bei gleicher Effektivität hatte es weniger Nebenwirkungen als Morphin. Beachtenswert ist, dass die Patienten nach Abschluss der Dosistitration durchschnittlich 840 mg Tramadol und bis zu 1920 mg täglich erhielten [29].

Bei den stärker wirksamen Opioiden ist ebenfalls zu beachten, dass viele Patienten mit chronischer Pankreatitis Substanzabusus in der Vorgeschichte betrieben haben, sodass das Suchtpotenzial dieser Medikamente ein zusätzliches Problem darstellen kann. Daher scheinen in dieser Indikation grundsätzlich

lang wirksame Opioide sinnvoller als schnell wirksame Galeniken zu sein. Generell sind Opioide nicht sehr effektiv bei der Therapie einer etablierten zentralen Sensibilisierung und können sogar zu Hyperalgesie führen. Zudem kann die opioidinduzierte intestinale Motilitätsstörung zu zusätzlichen abdominalen Beschwerden führen.

Gerade wegen der veränderten Schmerzfortleitung und -wahrnehmung bietet sich bei der chronischen Pankreatitis der Einsatz zentral wirksamer koanalgetischer Substanzen an. Dazu gehören insbesondere Antidepressiva und Antiepileptika. Auch hier gibt es nur eine RCT, die den Einsatz von 2-mal 150 mg Pregabalin, eingeschlichen über 7 Tage, bei der chronischen Pankreatitis untersucht (■ Tab. 1). Pregabalin, das in Deutschland zur Behandlung neuropathischer Schmerzen im Erwachsenenalter zugelassen ist, bewirkte eine statistisch signifikante Besserung der Schmerzen [17].

Zum Einsatz von Pankreasenzymen in der Schmerztherapie der chronischen Pankreatitis existieren mehrere kleine Studien, einige davon mit hohem Risiko für einen Bias, die zum Teil in systematischen Übersichten zusammengefasst wurden [21, 23, 28]. Die Studienlage ist insgesamt inkonsistent. Ein klarer Beweis für einen klinisch relevanten Effekt fehlt, sodass die deutsche Leitlinie von der Verwendung ausdrücklich abrät (■ Tab. 1).

Zum Einsatz von Antioxidanzien existieren 2 RCT mit divergenten Ergebnissen. Wie diese Unterschiede zu erklären sind, ist völlig unklar, jedoch gilt auch hier, dass die Grundlage für eine Anwendung im klinischen Alltag noch fehlt.

Interventionelle Therapie

Die Hauptindikationen für eine endoskopische oder chirurgische interventionelle Therapie sind Abflussstörungen durch Stenosen, Strikturen oder intraduktale Konkrementen sowie die Zöliakusblockade.

Steine im Pankreasgang, die zu Obstruktion und Schmerzen führen, können darüber hinaus mithilfe der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL) oder

Schmerz 2014 · 28:294–299 DOI 10.1007/s00482-014-1407-5

© Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights reserved 2014

J.C. Preiß · J.C. Hoffmann

Schmerztherapie bei chronischer Pankreatitis und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Zusammenfassung

Neben der gestörten Sekretion und lokalen Entzündung sind bei der chronischen Pankreatitis zentrale Mechanismen für die Schmerzentstehung relevant. Daher können in der medikamentösen Therapie neben klassischen Schmerzmitteln zentral wirksame Koanalgetika eingesetzt werden. Endoskopische Interventionen am Gangsystem bieten sich bei offensichtlichen Abflussstörungen an. Chirurgische Interventionen sind insgesamt effektiver, werden aber meist bei medikamentösem oder endoskopischem Therapieversagen eingesetzt, wobei in unterschiedlichen Situationen verschiedene Operationsmethoden mit unterschiedlicher Effektivität, aber auch Morbidität eingesetzt werden.

Hauptproblem bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sind meist abdo-

minale Schmerzen. Die Therapie der Grunderkrankung steht hier im Vordergrund. Neben Paracetamol und Tramadol können auch hier gelegentlich Prinzipien einer multimodalen Schmerztherapie zum Einsatz kommen. Bei Gelenkschmerzen und enteropathieassoziierten Arthritiden bieten sich Therapien der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung mit Medikamenten an, die auch bei anderen Spondylarthritiden zum Einsatz kommen.

Schlüsselwörter

Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie · Spondylarthritis · Abdominaler Schmerz · Paracetamol · Tramadol

Pain management in chronic pancreatitis and chronic inflammatory bowel diseases

Abstract

Apart from local inflammation and defects in secretion, central mechanisms are important for pain etiology in chronic pancreatitis. Therefore, centrally acting co-analgetic agents can be used in addition to classical pain medications. Endoscopic interventions are preferred in patients with obvious dilation of the pancreatic duct. Surgical interventions are generally more effective although they are usually reserved for patients with prior failure of conservative treatment. Diverse surgical options with different efficacies and morbidities are used in individual patients.

One of the main problems in chronic inflammatory bowel diseases is abdominal pain. Primarily the underlying disease needs

to be adequately treated. Symptomatic pain management will most likely include treatment with acetaminophen and tramadol as well as occasionally principles of a multimodal pain regimen. For the treatment of arthralgia as well as enteropathy-associated arthritis the same treatment options are available as for other spondyloarthritic disorders.

Keywords

Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde · Spondylarthritis · Abdominal pain · Paracetamol · Tramadol

Elektrohydraulik (EHL) während der endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie zertrümmert werden. In den meisten Fällen gehen die Fragmente von selbst ab (■ Tab. 1). Etwa bei der Hälfte der Patienten mit schmerzhafter chronischer Pankreatitis und Steinen im Pankreaskopf oder -korpus und Dilatation des Pankreasgangs proximal des Steins kann so eine dauerhafte Schmerzfreiheit erreicht werden [6].

Endoskopie

Es liegt nahe, dass sich solitäre, distale Stenosen des Hauptgangs mit Aufstau des proximalen Gangs für eine endoskopische Therapie anbieten, gerade wenn sie mit Steinen im Pankreasgang einhergehen. In einer großen Fallserie von über 1000 Patienten mit chronischer Pankreatitis, die endoskopische Interventionen erhielten, besserte sich die Schmerzsymptomatik bei 85% der Patienten, jedoch mussten 24%

Infobox 2 Schmerzursachen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

- Entzündung
- Obstruktion
- Medikamentennebenwirkung (Aminosäurelyzylate, Eisenpräparate, Thiopurine)
- Postoperative Adhäsionen
- Psychiatrische/psychosomatische Komorbidität
- Bakterielle Fehlbesiedlung
- Meteorismus
- Reizdarmsyndromartige Beschwerden

schließlich operiert werden. Es ließ sich in dieser Kohorte keine Subgruppe identifizieren, die besonders von einer endoskopischen Intervention profitierte [19].

In 2 kleinen Studien, die in einer Cochrane-Metaanalyse zusammengefasst sind, zeigt sich zwar eine Überlegenheit einer chirurgischen Intervention gegenüber der Endoskopie, wegen der geringen Anzahl der eingeschlossenen Patienten konnte aber keine Aussage zur perioperativen Morbidität und Mortalität gemacht werden [1]. Ein sequenzieller Ansatz wird in einer derzeit laufenden Studie getestet.

Die endosonographisch gesteuerte Injektion von Bupivacain (eventuell in Kombination mit Triamcinolon) zur Zöliakusblockade bei Patienten mit chronischer Pankreatitis führt bei etwa 50% der Patienten zu einer klinisch relevanten Besserung der Schmerzen [13], in den meisten Fällen hält dieser Effekt aber weniger als ein halbes Jahr an [10].

Chirurgie

Wenn auch die höhere Effektivität der chirurgischen Therapie (■ **Tab. 1**) in der Behandlung von Schmerzen bei der chronischen Pankreatitis gezeigt ist, werden operative Verfahren wegen der höheren Morbidität meist erst nach Versagen einer endoskopischen Therapie oder bei Auftreten von Komplikationen eingesetzt. Die zumeist kleinen Studien unterscheiden sich in der gewählten Patientenpopulation, den Operationsmethoden sowie der Wahl der Endpunkte und sind daher schwer vergleichbar. Die einzelnen Operationstechniken beinhalten in unterschiedlichem Maße eine Drainage

des Pankreasgangs und die Resektion von Pankreasgewebe, typischerweise des Kopfs. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse versuchte, diese Studien zusammenzuführen [30].

Grundsätzlich kann man von einer langfristigen Besserung der Schmerzen durch eine Operation bei etwa der Hälfte aller Patienten ausgehen [1]. Bei der Wahl des Operationsverfahrens spielen die vermutete Genese der Schmerzen (Ganganomalien vs. diffuse parenchymatöse Entzündung) sowie die Operationsfähigkeit und die Prognose des Patienten eine Rolle. Die deutsche Leitlinie empfiehlt die hauptsächlich drainierenden Techniken, die laterale Pankreatikojejunostomie nach Puestow oder die Frey-Operation, nur bei gestautem Pankreasgang (>7 mm) und fehlendem entzündlichem Pankreaskopftumor [12]. Bei Verdacht auf eine maligne Läsion im Pankreaskopf sollte eine (pyloruserhaltende) Pankreatikoduodenektomie mit entsprechend hoher Morbidität von 30–40% durchgeführt werden. Bei den Patienten, die in keine dieser Gruppen fallen, bieten sich meist eine duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion nach Beger oder Variationen derselben an, die möglicherweise eine bessere Schmerzkontrolle erreichen [30].

Andere Operationsverfahren bleiben besonderen Situationen vorbehalten, auf die u. a. die deutsche Leitlinie genauer eingeht [12].

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Aufgrund der transmuralen Entzündung und des Auftretens von Stenosen sind abdominale Schmerzen gerade beim Morbus Crohn ein definierendes Symptom der Erkrankung. Zudem klagen etwa 30% aller Patienten mit CED zu irgendeinem Zeitpunkt der Krankheitsgeschichte über entzündliche Gelenkschmerzen. Diese beiden Schmerzkomponenten erfordern zum Teil eine unterschiedliche Herangehensweise.

Es existieren nur wenige kontrollierte Studien zur Schmerztherapie, die an Patienten mit CED durchgeführt wurden. Daher müssen die meisten Informationen aus Populationen mit anderen For-

men viszeraler Schmerzen oder Spondylarthritiden abgeleitet werden.

Abdominale Schmerzen

Beim Morbus Crohn berichten Patienten meist über dauerhafte dumpfe, brennende Schmerzen, die unmittelbar durch die transmurale Entzündung verursacht sind. Im Gegensatz dazu manifestieren sich Schmerzen durch ein Passagehindernis im Sinne einer Stenosierung jedweder Art meist als Koliken, meist als postprandiale, krampfartige Schmerzen. Patienten mit Colitis ulcerosa wie auch Patienten mit einer distalen Crohn-Kolitis beschreiben oft krampfartige Schmerzen vor oder beim Stuhlgang im Sinne von Tenesmen.

Nicht nur die entzündliche Aktivität der Erkrankung selbst kann bei CED Schmerzen verursachen (■ **Infobox 2**). Auch bei fehlendem Nachweis einer entzündlichen Aktivität berichten 20–50% der CED-Patienten über persistierende abdominale Schmerzen. Inwieweit hier neben einer Chronifizierung psychologische Faktoren eine Rolle spielen oder ob diese Schmerzen als Reizdarmsymptomatik aufzufassen ist und auch so behandelt werden kann, ist nicht ganz klar [16, 22]. Die Differenzierung der Schmerzursache in entzündlich bedingte Schmerzen oder andersartig verursachte Schmerzen ist von immenser Bedeutung, denn bei einem entzündlich bedingten Schmerz steht an erster Stelle die effektive antiinflammatorische Therapie [5, 11]. Mitunter ist dafür ein operatives Vorgehen notwendig.

Für die symptomatische Therapie abdominaler Schmerzen bei CED werden v. a. Paracetamol, Metamizol (Novaminsulfon) und Opioide eingesetzt. Es existieren keine kontrollierten Studien zur Effektivität dieser Medikamente bei CED, der Einsatz beruht auf klinischer Erfahrung und der Extrapolation anderer nichtneoplastischer abdominaler Erkrankungen.

Nichtsteroidale Antirheumatika bewirken möglicherweise eine Verschlechterung der CED oder lösen sogar einen Schub aus [14]. Bei Paracetamol ist dies umstritten [8]. Hier ist die potenzielle Hepatotoxizität das größere Problem. Auf die Effektivität und die Probleme von Meta-

Tab. 2 Wirksamkeit und Risiken ausgewählter Medikamente in der Schmerztherapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

Referenz	Therapie vs. Kontrolle	Evidenzlevel (nach Oxford); Anzahl Studien/Patienten	Zielvariable	Statistische Maße der Wirksamkeit (95%-Konfidenzintervall)	„Number needed to treat“ (95%-Konfidenzintervall)	„Number needed to harm“; Häufigkeit häufiger und schwerwiegender Risiken
[20]	Celecoxib	1b; 1/222	Auftreten eines Schubs	2,7% vs. 3,7% (p=0,72)	Entfällt	Entfällt
[7]	Etoricoxib	1b; 1/76	Auftreten eines Schubs	10,5% vs. 11,4% (p=1,00)	Entfällt	Entfällt

mizol wurde bei der chronischen Pankreatitis bereits eingegangen.

Die Einnahme von Opioiden ist bei Patienten mit CED mit einer signifikant höheren Mortalität vergesellschaftet [15]. Möglicherweise beruht diese Assoziation auf dem höheren Analgetikabedarf von Patienten mit einem besonders schweren Verlauf. Auf der anderen Seite kann der negative Einfluss auf die Darmmotilität oder die Verschleierung von Symptomen bei Komplikationen mitverantwortlich sein. Zudem muss bei der Verwendung von Opiaten bei nichtneoplastischen Erkrankungen immer das Suchtpotenzial bedacht werden, weshalb retardierte Galeniken zu bevorzugen sind. Eine weitere, gerade bei CED-Patienten wichtige Komplikation der Behandlung mit Opiaten ist das „narcotic bowel syndrome“, bei dem vergleichbar dem Analgetikakopfschmerz die fortdauernde Schmerzmitteleinnahme die Symptome unterhält. Die Behandlung des „narcotic bowel syndrome“ erfordert eine multimodale Schmerztherapie und hat eine schlechte Prognose [22].

Spasmolytika wie Butylscopolamin können bei abdominalen Krämpfen Linderung verschaffen. Der Effekt ist aber nur gering und auch hier ist der hemmende Effekt auf die gastrointestinale Motilität zu beachten [25].

Da Patienten mit CED oft auch ohne Nachweis einer floriden Entzündung über Schmerzen klagen, erscheint es sinnvoll, therapeutische Prinzipien anzuwenden, die bei Patienten mit Reizdarmsyndrom oder bei chronifizierten Schmerzsyndromen zur Anwendung kommen. In welchem Maße CED-Patienten von Spasmolytika wie Pfefferminzöl (z. B. Medacalm®) oder Mebeverin profitieren, ist unklar. Der Einsatz niedrig dosierter Antidepressiva, insbesondere von Amitriptylin oder eventuell Gabapentinoiden wie Pregabalin, erscheint in dieser Indika-

tion – vergleichbar der chronischen Pankreatitis (s. oben) und anderen viszeralen Schmerzsyndromen – zwar nicht belegt, aber sinnvoll [22].

Eine Psychotherapie ist zur Behandlung der CED per se ineffektiv. Bei Patienten, die unter der CED eine psychiatrische Begleiterkrankung entwickeln, kann eine psychologische Intervention zur Therapie einer Depression, einer Angststörung oder auch eines chronischen Schmerzsyndroms jedoch sinnvoll sein [24].

Arthralgie und Arthritis

Gelenkschmerzen sind bei CED-Patienten meist Ausdruck einer aktiven Erkrankung. Selten können sie medikamenteninduziert sein, z. B. im Falle einer Hypersensitivitätsreaktion auf Thiopurine oder bei durch Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-Blocker verursachtem medikamenteninduziertem systemischem Lupus. Beim Auftreten von entzündlichen Gelenkschmerzen steht die Behandlung der Grunderkrankung im Sinne einer effektiven Schub- und Erhaltungstherapie daher im Vordergrund [5, 11].

Die rein symptomatische Therapie von CED-assoziierten axialen (Rücken-) oder peripheren Gelenkschmerzen unterscheidet sich nicht. Bei akut entzündeten Gelenken hilft mitunter eine Kühlung.

Bei axialen und peripheren Gelenkschmerzen kann ein Therapieversuch mit Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmern unternommen werden (■ Tab. 2). Wegen der erhöhten Gefahr einer koronaren Herzerkrankung sollte das Medikament nicht längerfristig bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren eingesetzt werden.

Die Ätiologie der reinen Arthralgie ist bei den CED nicht ganz verstanden. Bei der Gruppe von Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz oder peripherer

Arthritis mit Gelenkschwellung und -rötung kann die Gelenkbeteiligung als enteropathieassoziierte Spondylarthritis aufgefasst werden, die eine ähnliche Pathogenese hat wie die ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew). Bei der ankylosierenden Spondylitis gibt es Hinweise, dass Patienten mit peripherer Gelenkbeteiligung möglicherweise von einer Therapie mit Sulfasalazin oder Methotrexat profitieren, auch wenn in Metaanalysen aller vorhandenen Studien kein relevanter Effekt gezeigt werden konnte [2, 3, 26]. Die Leitlinien zum Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa bieten daher an, bei Patienten mit peripherer Gelenkbeteiligung im Sinne einer Synovialitis präferenziell diese beiden Medikamente in der Therapie der CED einzusetzen [5, 11]. Reine Gelenkschmerzen sollten analgetisch behandelt werden.

Die effektivsten Medikamente in der Behandlung der ankylosierenden Spondylitis sind jedoch die TNF-Blocker [26]. Daher kann eine ausgeprägte Gelenkbeteiligung bei Patienten mit CED ein zusätzliches Argument für die Initiierung einer Therapie mit einem TNF-Blocker sein.

Ebenfalls im Analogieschluss zur ankylosierenden Spondylitis könnten CED-Patienten mit Gelenkbeschwerden rein symptomatisch von Physiotherapie profitieren [4, 26].

Fazit für die Praxis

Bei der chronischen Pankreatitis wie auch bei den CED können Schmerzen durch verschiedene Faktoren verursacht sein. Diese gilt es zu identifizieren. Bei der chronischen Pankreatitis ist neben einfachen Analgetika die Effektivität einer Therapie mit zentral ansetzenden Adjuvantien belegt. Darüber hinaus spielen endoskopische oder chirurgische

Interventionen eine wichtige Rolle. Das zentrale Element der Schmerztherapie bei den CED ist eine effektive Therapie der Grunderkrankung immer dann, wenn Schmerzen durch eine Entzündung bedingt sind; dann hat diese Therapie Vorrang vor der symptomatischen Schmerztherapie. Gelenkschmerzen können sowohl unabhängig als auch gleichzeitig mit Krankheitsaktivität am Darm auftreten. Entsprechend sollte symptomatisch oder antiinflammatorisch therapiert werden. Hier können auch COX-2-Hemmer zur symptomatischen Linderung eingesetzt werden. Besteht eine aktive Arthritis, sollte mit Sulfasalazin, Methotrexat oder einem Anti-TNF-Antikörper therapiert werden.

Korrespondenzadresse

Dr. J.C. Preiß

Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin
jan.preiss@charite.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J.C. Preiß war als Referent für die Firmen AbbVie und Pfizer sowie die Falk Foundation tätig, erhielt ein Beraterhonorar von der Firma MSD und Reisekostenübernahme von der Firma Ferring. J.C. Hoffmann war als Referent für die Falk Foundation, AbbVie und MSD tätig.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH et al (2012) Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD007884
- Chen J, Liu C (2005) Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004800
- Chen J, Veras MM, Liu C et al (2013) Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004524
- Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB (2008) Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002822
- Dignaß A, Preiß JC, Aust DE et al (2011) Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Z Gastroenterol* 49:1276–1341
- Dumonceau JM, Costamagna G, Tringali A et al (2007) Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut* 56:545–552
- El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I et al (2006) The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 101:311–317
- Forrest K, Symmons D, Foster P (2004) Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther* 20:1035–1043
- Forsmark CE (2013) Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 144:1282–1291
- Gress F, Schmitt C, Sherman S et al (2001) Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience. *Am J Gastroenterol* 96:409–416
- Hoffmann JC, Preiß JC, Autschbach F et al (2008) S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“. *Z Gastroenterol* 46:1094–1146
- Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C et al (2012) S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik, konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 50:1176–1224
- Kaufman M, Singh G, Das S et al (2010) Efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 44:127–134
- Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G et al (2009) Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol* 65:963–970
- Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al (2012) Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol* 107:1409–1422
- Makharia GK (2011) Understanding and treating abdominal pain and spasms in organic gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and biliary diseases. *J Clin Gastroenterol* 45(Suppl):S89–S93
- Olesen SS, Bouwense SA, Wilder-Smith OH et al (2011) Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 141:536–543
- Puylaert M, Kapural L, Van Zundert J et al (2011) Pain in chronic pancreatitis. *Pain Pract* 11:492–505
- Rösch T, Daniel S, Scholz M et al (2002) Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy* 34:765–771
- Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J et al (2006) Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:203–211
- Shafiq N, Rana S, Bhasin D et al (2009) Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD006302
- Srinath AI, Walter C, Newara MC et al (2012) Pain management in patients with inflammatory bowel disease: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol* 5:339–357
- Thorat V, Reddy N, Bhatia S et al (2012) Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatic enteric-coated minicapsules (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 36:426–436
- Timmer A, Preiss JC, Motschall E et al (2011) Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*:CD006913
- Tytgat GN (2007) Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain. *Drugs* 67:1343–1357
- Van Den Berg R, Baraliakos X, Braun J et al (2012) First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 51:1388–1396
- Westlund High K, McIlwrath SL (2013) The challenge of chronic pancreatitis pain. *Pain Clin Update* 21:1–6
- Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G et al (2010) Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol* 105:2276–2286
- Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W et al (1999) Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 44:1107–1116
- Yin Z, Sun J, Yin D et al (2012) Surgical treatment strategies in chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Arch Surg* 147:961–968