

Diagnostik og behandling af kronisk pankreatitis

Forfattere og korrespondance

Asbjørn Mohr Drewes (tovholder)
Jens Brøndum Frøkjær
Majken Thyregod Jørgensen
Filip Knop
Michael Bau Mortensen
Ove Schaffalitzky de Muckadell
Camilla Nøjgaard
Søren Schou Olesen
Else Phillipsen
Henrik Højgaard Rasmussen

Korrespondance: Professor, overlæge, ph.d., dr.med. Asbjørn Mohr Drewes, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, Medicinerhuset, Mølleparkvej, 9000 Aalborg. E-mail: amd@rn.dk

Status

Første udkast	15.05.2014
Diskuteres på Hindsgavl	06.09.2014
Korrigeret udkast:	Oktober 2014
Endelig guideline:	22.01.2015
Revideres senest:	22.01.2018

Afgrænsning af emnet

Guidelines for kronisk pankreatit (KP) er tænkt som en hjælp til klinikerne for at forstå en vigtig gastroenterologisk sygdom som menes at være underdiagnosticeret og præget af vanskelige komplikationer. Udover eksokrin og endokrin insufficiens samt smerter, er der en række lokale og systemiske komplikationer, som skal behandles. Sygdommen har høj morbiditet og mortalitet og behandles formentlig forskelligt regionalt i Danmark afhængig af interesse og viden. I det følgende redegøres for den evidensbaserede behandling, og hvor den ikke findes, er der angivet, hvad litteraturen anbefaler. Det skal understreges at emnet er stort, og for at begrænse omfanget har forfatterne begrænset antallet af referencer og mængden af tekst. For den læser som vil vide mere kan det anbefales, at man konsulterer de udenlandske guidelines som fremgår af referencelisten.

Quick-guide

Årsager

- Der findes en række årsager til KP som øget alkoholforbrug, følger efter galdesten, hyperlipidæmi, hæmokromatose, hyperkalkæmi, medicin, toksiner, autoimmune og genetiske sygdomme, ligesom KP kan ses sekundært til andre sygdomme. Ca 20% af tilfældene er idiopatiske

Diagnose

- Diagnosen stilles ved en kombination af kliniske, histologiske, billeddiagnostiske og funktionelle kriterier

Billeddiagnostik

- Computer tomografi (CT), magnetisk resonans (MR) skanning og transabdominal ultralyd (UL) kan anvendes til at diagnosticere patienter med mistænkt KP. I tilfælde af mistanke om tidlig/mild grad af KP er MR med sekretinstimulation og endoskopisk ultralyd de mest sensitive metoder
- CT med i.v. kontrast er den bedste metode til at kortlægge en patient med kendt KP, hvor der er mistanke om forværring/komplikation i sygdommen
- Endoskopisk ultralyd (EUS) kan med fordel benyttes til diagnostik af mildere grader af KP, specielt kombineret med MRCP. Finnålsaspirationsbiopsi eller tru-cut biopsi er kun indiceret, såfremt man mistænker cancer pancreatis

Eksokrin insufficiens

- Lundh's måltidstest rekommanderes til bestemmelse af mild, moderat og svær eksokrin pancreasinsufficiens, men er kun tilgængelig få steder i Danmark
- Fæces-fedt måling eller fæces elastase-1 rekommanderes til screening for moderat til svær eksokrin pancreasinsufficiens
- ¹³C "mixed triglycerid breath-test" kan anvendes til bestemmelse af eksokrin pancreasinsufficiens i tilfælde hvor fæces elastase er i grænseområdet til patologisk
- Behandling med pancreaszymer er indiceret hos patienter med KP og eksokrin pancreasinsufficiens. Dosering er typisk 40.000 – 50.000 IE lipase under hovedmåltider og halv

dosis til mellemmåltider. Kliniske parametre er normalt tilstrækkelige til at evaluere effekten af enzymbehandling.

- Protonpumpe hæmmere kan forsøges, hvis tilstanden ikke kan korrigeres ved enzymsubstitution alene
- Hvis patienten ved opfølgning udvikler tegn på malnutrition eller malassimilation, bør man revurdere den eksokrine funktion

Endokrin insufficiens

- Ikke-diabetiske patienter med KP bør få målt HbA1c minimum 1 gang om året og patienter med prædiabetes bør få målt HbA1c minimum 2 gange om året; det samme gælder patienter med svær, langvarig KP med eksokrin insufficiens
- Patienter med diabetes sekundært til KP har samme høje prævalens af mikrovasulære komplikationer (retinopati, nefropati og neuropati) som andre patienter med diabetes og har formentlig øget risiko for makrovaskulære sygdomme. Som hos patienter med type 2-diabetes anbefales kvartalsmæssig klinisk kontrol med måling af vægt, blodtryk og HbA1c, og én gang om året bør den kvartalsmæssige kontrol udvides til også at omfatte måling af C-peptid, lipidfraktion, albumin, urin albumin/kreatinin ratio
- Patienter med sekundær diabetes udviser et reduceret glukagonrespons og derfor svækket glukosemodregulering, som kan forværres yderligere af alkoholindtag; behandlinger associeret med hypoglykæmi (sulfonylureastoffer og insulin) bør derfor bruges med stor forsigtighed
- Ved mild debut / tidlig opsporing af sekundær diabetes (HbA1c <64 mmol/mol (8 %) ved debut) kan man forsøge at behandle med orale antidiabetika; typisk metformin, hvis der ikke er kontraindikationer
- I svære tilfælde (HbA1c ≥64 mmol/mol (8 %) ved debut) eller progression af sekundær diabetes er langtidsvirkende insulin oplagt; behandlingen kan også benyttes i kombination med Metformin. Øvrige antidiabetika er i de fleste tilfælde uhensigtsmæssige i behandlingen

Smerter

- Forløbet af smerter hos den enkelte patient er ofte uforudsigeligt og kan veksle mellem akutte smerteanfald (hos ca. 45%) eller en mere kronisk smerteprofil (hos ca. 55%). Den tidligere "burn-out hypotese", hvor spontan smertelindring eller ophør af smerter blev beskrevet, er man gået fra igen
- En række komplikationer er associeret til smerter og bør altid udredes og behandles
- Den analgetiske behandling af smerter ved KP følger principperne for kroniske non-maligne smerter med *seriel introduktion* af analgetika med stigende smertestillende potens. Non-steroide antiinflammatoriske midler bør generelt undgås pga. deres udtalte gastrointestinale bivirkninger
- Adjuverende analgetika (f.eks. tricykliske antidepressiva og gabapentinoider) anbefales såfremt tilfredsstillende smertekontrol ikke opnås på monoterapi
- Ved svære smerter kan *kombinationsbehandling* anvendes for at opnå en hurtigere smertekontrol og nedsætte risikoen for sensibilisering af smertesystemet.
- Enzym- og antioxidantbehandling har ingen plads i smertebehandlingen ved KP, ligesom blokader ikke anbefales

Endoskopisk og kirurgisk behandling

- Endoskopisk behandling, kirurgisk intervention og shockbølgetrips kan anvendes hos patienter med vanskeligt behandelige smerter og plausible makroskopiske forandringer, som ikke kan kontrolleres tilfredsstillende på medicinsk behandling
- Symptombgivende rørstenose af ductus choledochus kan behandles endoskopisk med anlæggelse af multiple plastikstents
- Pankreatiske pseudocyster med tæt kontakt til mavetarmkanal behandles med transpapillær eller transmural stentning.
- Indikationerne for kirurgisk intervention omfatter symptomatisk stenose af ductus pancreaticus, ductus choledochus og duodenum samt pseudocyster såfremt endoskopisk terapi ikke er en mulighed
- Pseudoaneurisme på a. lienalis anbefales behandlet med transarteriel embolisering
- Ved frisk trombose af v. lienalis gives antikoagulationsbehandling. Asymptomatiske gastriske varicer, som følge af v.lienalis trombose, kræver ikke behandling, ved blødning gøres embolisering med "coiling" eller splenektomi

Ernæring

- Den dårlige ernæringstilstand ved KP skyldes dels manglende indtag af næringsstoffer pga. f.eks. alkoholindtag og smerter, dels malabsorption og øget metabolisk aktivitet betinget af evt. inflammation

- Graden af underernæring korrelerer sandsynligvis med antallet af komplikationer og har en negativ indflydelse på det kliniske udkomme
- Alle patienter bør screenes for ernæringsrisiko og risikopatienter bør have udført en grundigere multidisciplinær vurdering af ernæringstilstanden, herunder vurdering af energi- og proteinbehov, knoglestatus, diætvejledning og samtale om livsstil
- De fleste patienter med KP kan behandles med en kombination af kostvejledning, tilskud af pancreasenzymmer og analgetika. Ved manglende vægtøgning og/eller steatoré, kan tilskud med mellemkædede triglycerider forsøges
- Ved utilstrækkeligt kostindtag suppleres med kosttilskud og sondeernæring, hvor standardpræparater sædvanligvis kan anvendes, alternativt peptidbaserede præparater med mellemkædede triglycerider, hvis enzymtilskud er besværliggjort.
- Risikoen for udvikling af frakturer er øget og det anbefales at måle D-vitaminsniveauer jævnligt samt screene disse patienter for nedsat knogletæthed og derefter følge de rekommandationer denne screening afstedkommer

Neoplasi

- Der er øget risiko for adenokarcinom i pancreas på ca 4% årligt, men rutinemæssig screening anbefales kun ved patienter med høj risiko for udvikling af pancreas cancer som ved hereditær pankreatit. Som screeningsmodalitet anbefales endoskopisk ultralydsundersøgelse med mulighed for finnålsaspiration

Visitation

- Patienter med KP bør monitoreres for alle ovenstående komplikationer og de vanskeligste tilfælde bør visiteres til afdelinger med specialviden på området, hvor multidisciplinær tilgang til patienten er en ubetinget nødvendighed

Indledning

Diagnose og klassifikation af KP er beskrevet detaljeret i den emneopdelte gennemgang. Der er en række udløsende årsager til KP, hvor forhøjet alkoholforbrug er dominerende (godt 50%), men da disse patienter har flere komplikationer end patienter med andre udløsende faktorer, fylder de mere i den kliniske hverdag. Incidensen angives til 2-10/100.000 og prævalensen til 25-100/100.000, men sygdommen er formentlig betydeligt underdiagnosticeret. Derfor kan mange patienter med f.eks. diaré, borborygmi, mavesmerter eller diabetes have udiagnosticeret KP (1). Den tidlige fase er typisk domineret af smerter og recidiverende akut pankreatit med komplikationer hertil, hvor den senere fase er domineret af smerter, eksokrin og endokrin insufficiens. Sygdommen har stor betydning for livskvalitet og arbejdsevne, og mortaliteten er høj. Et nyligt dansk arbejde har vist at overdødeligheden er ca. 5 gange normalbefolkningens, hyppigst pga. cancer, hvor adenokarcinom i pancreas er dominerende. Der var også øget hyppighed af cerebrovasculær sygdom, kronisk lungesygdom, peptisk ulcus, diabetes, nyresygdom og frakturer (2). Behandling af KP er en specialisopgave, idet de mange komplikationer og konkurrerende lidelser kræver stor viden om mavetarmsystemet og adgang til endoskopisk/kirurgisk ekspertise. Blandt de vigtigste komplikationer er den eksokrine insufficiens med mangel på enzymer og nedsat bikarbonatsekretion, som kan føre til malabsorption og deraf følgende komplikationer. Den endokrine funktionsnedsættelse rammer ikke bare insulinsekretionen, men også en række andre hormoner, som er nødvendige for normal homeostase, såvel systemisk som lokalt i mavetarmkanalen. Smerter som følge af lokale komplikationer, inflammation eller nerveskader (neurogene) ses hos de fleste patienter og er vanskelige at behandle. Endelig er der en del lokale komplikationer som pseudocyster og stenose af ductus choledochus og ductus pancreaticus, som kræver gastroenterologisk ekspertise. Behandlingen er i dag multidisciplinær, idet gastroenterologen må inddrage faggrupper som diætister og endokrinologer – samt have et optimalt samspil med primærsektoren vedrørende smertebehandlingen. Desuden må der være tilgang til avancerede teknikker som ERCP, endoskopisk ultralyd og shockbølgebehandling. Pankreatologien er i en rivende udvikling, ikke mindst pga. nye metoder til diagnostik og behandling, men for at kunne give den optimale behandling er det nødvendigt at patienterne samles på de steder, hvor man har den nødvendige ekspertise og erfaring.

Definitioner

KP er en inflammatorisk sygdom i pancreas karakteriseret ved irreversibel fibrose, morfologiske forandringer og destruktion af det normale væv. Det typiske mikroskopiske billede er fibrose og acinar atrofi. Dette fører til eksokrin og endokrin insufficiens, men også ekstrapankreatiske komplikationer såsom malabsorption, smerter og manglende kontrol af den normale funktion af mavetarmkanalen. Der er ingen alment accepteret klinisk definition af KP, men man stiller diagnosen som en kombination af kliniske, billeddiagnostiske og

funktionelle kriterier, og udviklingen indenfor billeddiagnostik har betydet, at man kan diagnosticere med langt større sikkerhed end tidligere.

Evidensbaserede anbefalinger	Evidens	Rekom
Årsag og klassifikation		
1. Hvordan klassificeres kronisk pankreatit?	1	A-B
2. Hvad er årsagen til kronisk pankreatit?	3	B-C
Diagnose		
3. Hvordan stilles diagnosen kronisk pankreatit?	4-5	B
Udredning og vurdering: billeddannelse		
4. Hvilken billeddiagnostisk modalitet er bedst egnet til at diagnosticere kronisk pankreatit?	3	B
5. Hvilken billeddiagnostisk modalitet er bedst egnet til at diagnosticere komplikationer og forværring af kronisk pankreatit?	3-4	B
6. Er transabdominal ultralyd brugbar til diagnostik af mistænkt kronisk pankreatit?	4	B-C
7. Giver dynamisk MRCP efter sekretinadministration ekstra information om patienter med kronisk pankreatit?	3	B-C
8. Er endoskopisk ultralydsvejledt biopsi brugbar til diagnostik ved mistanke om kronisk pankreatit?	3	B
Udredning og vurdering: pancreas' funktion		
9. Hvorledes defineres og diagnosticeres eksokrin pankreasinsufficiens?	4	D
10. Hvordan defineres og stilles diagnosen diabetes sekundært til kronisk pankreatit?	N/A	N/A
Udredning og vurdering: smerter		
11. Hvordan er forløbet af smerter hos patienter med kronisk pankreatit? *	2	B
12. Hvilke årsager til smerter bør udredes og behandles hos patienter med kronisk pankreatit?	5	N/A
Komplikationer og behandling: specifikke eksokrine		
13. Hvad er indikationen, og hvordan behandles med enzymer ved kronisk pankreatit?	2-3	B-C
14. Hvorledes monitoreres behandlingen med enzymer ved eksokrin pankreasinsufficiens?	5	C
15. Skal protonpumpehæmmer tilføjes ved pankreasenzymsubstitution ved kronisk pankreatit?	3	D
Komplikationer og behandling: specifikke endokrine		
16. Er risikoen for udvikling af diabetes øget hos patienter med kronisk pankreatit og skal glukosestofskiftet løbende evalueres hos alle ikke-diabetiske patienter?	4	D
17. Øger diabetes sekundært til kronisk pankreatit risikoen for udvikling af mikrovaskulære komplikationer (retinopati, nefropati, neuropati) og/eller makrovaskulære (arteriosklerotiske) komplikationer?	4	N/A
18. Hvordan skal diabetes sekundært til kronisk pankreatit behandles	5	D
19. Hvordan skal diabetes sekundært til kronisk pankreatit monitoreres?	5	D
Komplikationer og behandling: smerter		
20. Har rygestop og alkoholabstinens indflydelse på smerter hos patienter med kronisk pankreatit?	4	D
21. Hvad er den optimale medicinske behandling af smerter ved kronisk pankreatit?	3	A-D
Komplikationer og behandling: sten, stenoser, vaskulære og kirurgi		
22. Er endoskopisk terapi og shockbølgetrips effektive til behandling af smerter hos patienter med dilateret ductus pancreaticus?	2	B
23. Kan pankreatitbetinget rørstenose af ductus choledochus og pseudocyster behandles endoskopisk?	3	C
24. Hvad er indikationerne for kirurgi hos patienter med KP (med/uden ekstrapankreatiske komplikationer)?	4	B
25. Hvornår er det rette tidspunkt for kirurgisk intervention?	5	D

25. Skal patienter med tromboser i v. porta og lienalis behandles?	4	D
26. Hvilken type af kirurgi anvendes (resektion/drænage/kombineret)?	2	B-C
27. Er der morfologiske kriterier som indikerer, hvilken form for kirurgisk intervention som bør foretrækkes?	5	D
28. Hvad er langtidseffekten af kirurgisk behandling?	2	B
29. Hvordan behandles pseudo-aneurismer på a. lienalis og miltvenetrombose?	4	D
Komplikationer og behandling: ernæring		
30. Hvordan påvirker kronisk pankreatit ernæringstilstanden og metabolismen?	4	C-D
31. Har ernæringstilstanden hos patienter med kronisk pankreatit klinisk betydning?	5	D
32. Hvordan vurderes ernæringstilstanden hos patienter med kronisk pankreatit?	5	D
33. Hvordan behandles patienter med kronisk pankreatit i ernæringsrisiko?	3	B
34. Hvordan monitoreres patienter med KP i ernærings risiko?	5	D
Specifik opfølgning		
35. Er risikoen for udvikling af osteoporose og frakturer øget hos patienter med kronisk pankreatit, og skal knogletætheden løbende evalueres hos disse patienter?	3	D
36. Skal patienter med kronisk pankreatit evalueres løbende for udvikling af eksokrin pankreasinsufficiens?	2	A-D
Cancerudvikling		
37. Er der øget risiko for pankreascancerudvikling ved kronisk pankreatit?	2	B-C
38. Skal man screene for pankreascancerudvikling ved kronisk pankreatit?	3	A-B

Evidensniveau og kliniske rekommandationer

“Evidens” og “Rekom” står for evidens og rekommandationsniveau jvf. De nyeste “Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011” <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. I det følgende er evidensniveau forkortet til “evidens”

Litteratursøgning

Litteratursøgning blev gennemført i april-juni 2014 med vigtigste MESH termer: [chronic pancreatitis], [ethiology], [diabetes mellitus], [hemoglobin A, glycosylated], [cardiovascular disease], [glucose intolerance] [hereditary], [pancreatic cancer], [screening], [surveillance], [complications], [fractures], [osteoporosis], [undernutrition], [weight], [metabolism], [malabsorption], [pancreatic enzyme therapy], [proton pump inhibitor], [pain], [analgesics], [pain treatment], [magnetic resonance imaging], [secretin stimulation]

Emneopdelt gennemgang

1) Hvordan klassificeres kronisk pankreatit?

En systematisk tilgang til erkendelse af ætiologien til KP kan opnås ved anvendelse af TIGAR-O klassifikationssystemet fra 2001, figur 1 (1). Man bør kunne erkende en årsag hos 80 % med pankreatit. Faktorer der kan bevirke akut pankreatit kan også ofte resultere i KP, idet det ofte afhænger af, hvor stor skade den akutte pankreatit forvolder pancreas vævet, om der udvikles KP.

Figur 1. TIGAR-O klassifikations systemet

Toksisk/metabolisk (alkohol, tobaksrygning, hyperkalkæmi, hæmokromatose, hyperlipidæmi, nyresvigt, medicin, toksiner)
Idiopatisk (tidlig og sen debut, tropisk mfl.)
Genetisk (*PRSS1*-, *SPINK1*-, *CTRC*-, *CFTR*-mutationer og alfa-1-antitrypsin mangel)
Autoimmun (autoimmun pankreatit, cøliaki, Sjögrens syndrom, inflammatorisk tarmsygdom, primær biliær cirrose)
Recurrent og svær akut pankreatit (vaskulær sygdom/iskæmi, strålesequelae)
Obstruktiv (ductobstruktion, præampullær duodenal vægcyste, posttraumatisk/arvæv, dysfunktion af sphincter Oddi og pancreas divisum)

Klinisk rekommendation

- Man må anbefale, at man forsøger at erkende ætiologien til en KP via anamnese, paraklinik og billeddiagnostik (evidens 1).

2) Hvad er årsagen til kronisk pankreatit?

Toksisk-metaboliske

Alkohol anses for at være årsag til ca. 50-70% af alle tilfælde med KP, men andelen er markant faldende (3). Det er fortsat til diskussion, hvor stort alkoholindtaget skal være for at man risikerer at udvikle KP, men ofte anføres 80 g eller mere alkohol dagligt i en periode på 6-12 år. *Tobaksrygning* har de senere år vist sig sikkert at accelerere progressionen af KP, men der er ikke enighed om hvor store mængder tobak der skal til (5).

Hyperkalkæmi som ved primær hyperparatyreoidisme kan give KP, men årsagssammenhængen er ikke helt klar (6). *Hæmokromatose* er den hyppigste genetiske sygdom blandt kauasiere (1 pr. 220-250). Jernaflejring i organer, herunder pancreas, kan resultere i KP og sekundær diabetes (7). *Hyperlipidæmi* eller S-triglyceridniveauer > 11,3 mmol/l kan bevirke akut pankreatit og dermed formentlig siden KP, men patogenesen er uklar (8).

Nyresvigt kan bevirke akut pankreatit, årsagen synes at være multifaktoriel. Gentagne anfald kan resultere i KP. P-amylase udskilles renalt, og kan derfor være forhøjet ved dårlig nyrefunktion uden at patienten nødvendigvis har akut pankreatit (9).

Medicin af forskellig slags kan bevirke akut, og formentlig i visse tilfælde, KP. Eksempler er salicylat, 5-ASA, sulfasalazine og azathioprin. *Toksiner* som skorpiongift, methylalkohol og visse insekticider kan på tilsvarende vis bevirke KP (10).

Idiopatiske

Andelen af patienter med idiopatisk KP er stigende fra ca. 15 til 25% de senere år (4). Gruppen deles ofte i tidligt eller sent debuterende kronisk idiopatisk pankreatit ved alderen 30 år. Tidligt debuterende idiopatisk pankreatit er ofte karakteriseret ved prolongerede, svære smerter, men morfologisk og funktionel pancreasskade ses ikke så hyppigt. Patienter med sent debuterende idiopatisk KP har færre smerter, ofte præsenterer de sig primært med ekso- og/eller endokrin insufficiens.

Tropisk idiopatisk KP ses hos patienter fra tropiske regioner, ofte debuterer de i en ung alder. *SPINK1*- og *CTRC*-mutationer er associerede med, men ikke alene forårsagende tilstanden (11).

Genetiske

PRSS1-mutationer i humant, kationisk trypsinogen genet bevirker på autosomal dominant vis (ca. 80% penetrans), akut recidiverende, og hos ca. 50%, KP. Patienter med denne mutation har *hereditær pankreatit*, men 20% får diagnosen ved at opfylde følgende kriteriumkompleks, hvor sygdommen optræder i:

- 2 1. grads slægtninge eller
- 3 eller flere 2. grads slægtninge
- i 2 eller flere generationer med recidiverende akut og/eller KP, hvor der ikke er nogen kendt udløsende årsag (12).

Ved erkendelse af hereditær pankreatit anbefales det at henvise patienten til videre genetisk vejledning og evt. tilbud om opfølgning i projektregi ved Afdeling for Medicinske Mave-tarmsygdomme S samt Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital. Her skannes bugspytkirtlen rutinemæssigt ved endoskopisk ultralyd mhp. tidlig erkendelse af evt. pancreascancerudvikling grundet høj risiko for udvikling af dette.

SPINK1-, *CTRC*- og *CFTR*-mutationer ses ved genetisk betinget eller associeret pankreatit men betegnes ikke hereditær pankreatit.

- *SPINK1*-mutationer anses for at være sygdomsmodificerende og ikke i sig selv sygdomsgivende, idet 1-2% af almen befolkningen har dem, og kun 1-2% af disse udvikler pankreatit. *SPINK1* kan inaktivere 20 % af det totale trypsin og kaldes også "first line of defence against pancreatitis", ved mutationer tabes denne funktion.
- *CTRC*- eller chymotrypsin C-mutationer bevirker tab af "second-line of defence against pancreatitis" idet *CTRC* normalt hindrer intraacinar aktivering af trypsinogen og dermed udvikling af akut pankreatit.
- *CFTR*-mutationer, der er kendt årsagsmekanisme ved *cystisk fibrose* rammer en cAMP reguleret chloridkanal, der påvirker bikarbonat og vandpassagen, og kan i nogle tilfælde give lungesymptomer, i andre tilfælde ses akut recidiverende pankreatit eller blot kronisk/atrofisk pankreatit. Mekanismen for dette er ikke helt kendt. Ved erkendelse af *CFTR*-mutationer bør patienten henvises til en klinisk genetisk fdeling for videre genetisk vejledning og udredning, ligesom man skal være opmærksom på udvikling af KP hos et mindretal af patienterne.
- *Alfa-1-antitrypsin* mangel anføres ofte som en årsag til KP, men studierne er sparsomme, og en egentlig sammenhæng synes ikke sikkert vist.

PRSS1- *SPINK1*- *CTRC*- og *CFTR*-mutations undersøgelser kan rekvireres via linket <http://www.ouh.dk/wm341299>

Autoimmune

Autoimmun pankreatit (AIP) giver i det akutte stadie ofte icterus grundet ekstrahepatisk galdegangsobstruktion, der kan være fokal eller diffus pancreasforstørrelse billeddiagnostisk, histologisk ses lymfoplasmatiske infiltration og fibrose samt karakteristiske forandringer i de venøse blodkar (obliterativ flebit), samtidig med at der er god klinisk og billeddiagnostisk regression af forandringerne efter steroidbehandling. Nogle går dog i remission spontant. I den kroniske fase ses pancreasatrofi og tiltagende fibrose, gangdilatation og kalcifikationer ses sjældent. Denne pankreatit er ofte uden smerter, og diagnosen er svær at stille i dette stadie.

Man inddeler autoimmune pankreatitter i 2 undergrupper, *Type 1* eller lymfoplasmatiske skleroserende pankreatit: denne anses for at være en IgG4-relateret systemsygdom. IgG4 > 2 gange øvre referenceværdi tyder stærkt på type 1 AIP. *Type 2* eller idiopatisk duct-centrisk pankreatit: denne anses for at være en pancreasspecifik sygdom, IgG4 er ikke eleveret. (13)

Cøliaki, hvor især patienter med vævstyperne HLA-DQ2 og/eller DQ8 udvikler antistoffer mod gliadin, kan også resultere i recidiverende pankreatit formentlig pga. den duodenale inflammation og derved stenose af papilla Vateri.

Sjögrens syndrom er en universel eksokrinopati, meget sandsynligt baseret på autoimmune mekanismer. Pankreasdysfunktion og KP er overrepræsenteret ved Sjögrens syndrom.

Kronisk inflammatorisk tarmsygdom kan bevirke KP, men mekanismen er ikke sikkert erkendt. Man må være opmærksom på, at der i stedet kan være tale om type 1 autoimmun pankreatit, som er fundet associeret til patienter med inflammatoriske tarmsygdomme.

Primær biliær cirrose anføres ofte som bevirkende pankreatit, men gode studier heraf findes ikke rigtigt. Primær biliær cirrose kan også være koeksisterende med autoimmunpankreatit, ligesom primær skleroserende kolangit, her vil steroid ikke bedre kolestasen.

Recurrent og svær akut pankreatit

Vaskulit som f.eks. ved systemisk lupus erythematosus og polyarthritis nodosa er en sjælden, men veldokumenteret årsag til pankreatit. *Ateroembolier* kan også forårsage pankreatit ligesom *hypotension* ved alle former for shock. *Strålesequelae* anføres ofte, men publicerede data er få og usikre.

Obstruktive årsager

Ductus pancreaticus obstruktion ved galdesten også som *microlithiasis* (< 3 mm i diameter) kan bevirke akut og formentlig hos nogle KP. Præampullære, *duodenale vægcyster* kan i sig selv, eller associeret med f.eks. "anomalous union of pancreaticobiliary duct", resultere i pankreatit. Choledochocèle og pancreatobiliære *tumorer* kan også resultere i pankreatit, man har estimeret at 5-14% med benigne og maligne pancreatobiliære tumorer præsenterer sig med pankreatit (14).

Posttraumatisk/arvæv ved penetrerende eller stumme traumer såvel som iatrogene ved post- ERCP- pankreatit. *Sphincter Oddi dysfunktion* refererer til en hypertensiv eller fibrotisk galde- eller pancreasgang, hvor trykket er > 40 mmHg. Man mener at galdereflux eller gang outflow obstruktion bevirker pankreatit. *Pancreas divisum* anses i nyere studier ikke i sig selv som forårsagende akut og KP, men tilstanden ses oftere ved patienter med især *CFTR*-mutationer, og den kumulative effekt af dette kan resultere i pankreatit. *Pancreas divisum* ses hos ca. 5% af almen befolkningen og kun ca. 5% af disse udvikler pankreatit (15).

Kliniske rekommandationer

- Årsagen til KP findes ved en fyldestgørende anamnese bl.a. omfattende dispositioner til pancreaslidelse, ekspositioner som medicin, alkohol, tobak og traumer. Desuden anbefales det at måle: hæmoglobin, transferrinmætning, ferritin, creatinin, carbamid, ioniseret calcium, PTH, faste lipider, IgA, IgM og IgG, også med IgG4, cøliakiantistoffer, AMA (mitokondrie-antistof), GMA (granulocyte-macrophag antistof), ANCA (anti-neutrofilocyt cytoplasma antistof) (evidens 1)
- Genetiske tests anbefales som følger:
 - Testning for PRSS1 mutationer gøres hvis:
 - andre 1.grads slægtninge har haft idiopatisk pankreatit, eller hvis
 - en patient < 25-30 år har haft 2 eller flere tilfælde med akut pankreatit eller får konstateret KP, uden nogen erkendbar ætiologi (evidens 2-3)
- Testning for SPINK1- og CTSC-mutationer bør umiddelbart kun ske i forskningssammenhæng, eller hvis der er et specielt ønske om årsagserkendelse (evidens 5)
- Dog må man anbefale, at en svedtest for erkendelse af evt. cystisk fibrose bør være en del af udredningsprogrammet ved børn med akut og kronisk pankreatit. Af samme grund kan man argumentere for, at undersøge for CFTR-mutationer hos voksne (evidens 1)

3. Hvordan stilles diagnosen kronisk pankreatit?

Der eksisterer ikke et sæt alment accepterede/internationalt anerkendte diagnostiske kriterier for KP (16). Mange kliniske arbejder mangler en diagnostisk afgrænsning af de undersøgte pankreatitpatienter. Det anbefales at diagnosen KP stilles ud fra en kombination af kliniske, billeddiagnostiske og funktionelle kriterier f.eks. efter de såkaldte "Mayo-kriterier" (17,18), let modificeret efter danske forhold - se figur 2. Ved at anvende diagnostisk sensitive, funktionelle undersøgelsesmetoder, som f.eks. Lundh test, vil diagnosen også kunne stilles i tidlige stadier af sygdommen. Der henvises til afsnittet om billeddiagnostiske forandringer ved KP i det relevante afsnit i guidelinen.

Figur 2. Diagnostiske kriterier for kronisk pankreatit

Pancreasforkalkninger set på UL, røntgen eller CT	4 point
Histologi: kronisk inflammation, fibrose, forkalkninger	4 point
Sikre billeddiagnostiske forandringer tydende på kronisk pankreatit set på: UL (inkl. EUS), CT eller MRCP	3 point
Nedsat eksokrin funktion: direkte eller indirekte test	2 point
Kroniske øvre abdominalsmerter eller anfald af akut pankreatit	2 point
Nedsat endokrin funktion: diabetes mellitus eller nedsat glucosetolerance	1 point
≥ 4 point = kronisk pankreatit	

Klinisk rekommandation

- Diagnosen KP kan stilles ved at anvende forskellige kriterier som i tabellen (evidens 4)

4. Hvilken billeddiagnostisk modalitet er bedst egnet til at diagnosticere kronisk pankreatit?

Svære grader af KP med udtalte morfologiske forandringer kan med stor sikkerhed beskrives med CT, rutine MR og transabdominal UL. Valget af undersøgelse vil typisk basere sig på lokal praksis, erfaring, tilgængelighed og omkostninger. Mange patienter mistænkt for pancreasforandringer får typisk udført en CT-scanning med i.v. kontrast tidligt i udredningsforløbet, som kan vise atrofi, duktale forandringer, eventuelle komplikationer og beskrive graden af vævskalcificationer (19, 20,21). Specifikke spørgsmål kan ofte føre til supplerende undersøgelser. MR (uden eller med gadolinium-kontrast), MRCP (uden eller med sekretin) eller EUS kan anvendes til kortlægning af anatomiske variationer, detaljerede ductusforandringer, vævsforandringer, etc. (22,23,24,25). Typisk udføres flere undersøgelsestyper som integreret besvarer de forskellige kliniske spørgsmål.

I tilfælde af mistanke om *tidlig/mild grad af KP*, eller hvor rutine CT, MR og transabdominal UL ikke har påvist forandringer, er der oftest behov for supplerende avanceret MR-scanning eller EUS. MR før og efter gadolinium-kontrast, som giver information om vævsperfusionen, og diffusionsvægtet MR kan anvendes til at bedømme væskeindholdet (mål for fibrosegraden) af vævet, og sekretinstimulation kan give supplerende eksokrin funktionel information (23,25). EUS har ligeledes, grundet sin evne til at kortlægge diskrete morfologiske og strukturelle forandringer, vist sig brugbar til at diagnosticere tidlig/mild grad af KP. Disse teknikker kan kombineres i en samlet undersøgelsespakke, som kan hjælpe til at diagnosticere og monitorere tidlig/mild grad af KP, men der er fortsat ikke konsensus på området. Udbuddet af undersøgelser er derfor indtil videre beroende på lokal praksis og erfaring (23).

Klinisk rekommandation

- Rutine CT, rutine MR og transabdominal UL kan anvendes til at diagnosticere patienter med mistænkt svær KP. I tilfælde af mistanke om tidlig/mild grad af KP er MR med MRCP før og efter sekretin stimulation, og EUS, de bedste metoder til at kortlægge diskrete ductus- og vævsforandringer (evidens 3)

5) Hvilken billeddiagnostisk modalitet er bedst egnet til at diagnosticere komplikationer og forværring af kronisk pankreatit?

CT-scanning med i.v. kontrast er den bedste undersøgelse til at bekræfte tilstedeværelsen af KP, kortlægge forværring og komplikationer, inklusive tilstødte akutte pankreatit-forandringer (19,24, 26). I særlige tilfælde kan supplerende MR scanning med MRCP give yderligere vigtig information om kommunikation af ansamlinger til pancreasgangen, karakteristik af peripankreatiske ansamlings indhold, kommunikation mellem ansamlinger, fisteldannelse, osv., som kan være vigtige for behandlingen af komplikationerne. Supplerende EUS eller transabdominal UL kan i visse tilfælde være relevant forud for eventuel endoskopisk eller transabdominal drænage.

CT-scanning uden i.v. kontrast kan anvendes til at påvise små kalkholdige konkrementer i pancreasgangen hos patienter med svær grad af KP (28,29). Antallet og lokalisation (hovedgang/sidegang, caput/corpus/cauda) af konkrementerne kan bestemmes. Typisk udføres i samme undersøgelse ligeledes CT-scanning med i.v. kontrast, som i tvivlstilfælde kan hjælpe med at fastslå om et konkrement er beliggende i hovedgangen, i en sidegren, eller om det i stedet drejer sig om en vævsforkalkning. Transabdominal UL kan anvendes, men med begrænsninger – se næste afsnit (29,30). MR med MRCP er mindre velegnet til at påvise konkrementer i pancreasgangen. Dette skyldes at selve konkrementet ikke giver noget signal, hvilket kræver at det skal omgrænses helt eller delvist af væske for at kunne fremstilles indirekte som en fyldningsdefekt. Dette er ofte ikke tilfældet for små konkrementer i en kun lettere dilateret pancreasgang (24). Konventionel røntgen kan bruges til at identificere store konkrementer, hvilken er relevant forud for eventuel ESWL-behandling. EUS kan også anvendes til at kortlægge konkrementer, og kan efterfølgende suppleres med intervention i form af stentanlæggelse eller ekstraktion af konkrement (19).

Kliniske rekommandationer

- CT med i.v. kontrast er den bedste metode til at kortlægge en patient med kendt KP og mistanke om en forværring/komplikation (evidens 4). Dog er kombination med forudgående CT-scanning uden i.v. kontrast en mulighed til at kortlægge lokalisation og morfologi af konkrementer i pancreasgangen (evidens 3).

6) Er transabdominal ultralyd brugbart til diagnostik af mistænkt kronisk pankreatit?

Transabdominal UL kan bruges til at bekræfte diagnosen hos patienter med mistænkt svær KP, idet atrofi og uregelmæssighed af pancreasvævet, dilatation af pancreasgangen og sidegrenene og større konkrementer kan identificeres (31,32). Transabdominal UL er, alt efter lokal erfaring, ofte med stor interobserver variation og er tit begrænset af suboptimalt indblik. Transabdominal UL har ofte ikke tilstrækkelig opløselighed og kvalitet til at kunne fremstille de diskrete forandringer ved tidlig/mild grad af KP (31-36).

Klinisk rekommandation

- Transabdominal UL er brugbar til at bekræfte tilstedeværelsen af svær grad af KP (evidens 4).

7) Giver dynamisk MRCP efter sekretinadministration ekstra information om patienter med kronisk pankreatit?

MR med supplerende dynamisk MRCP efter sekretinstimulation giver yderligere information om gangsystemet og den eksokrine funktion hos patienter med KP (37,38,39). Særligt er dynamisk MRCP efter sekretinstimulation brugbar ved mistanke om tidlig/mild grad af KP, og kan detektere diskrete ductusforandringer, som kan være vanskelig at visualisere med andre teknikker (38). Teknikken kan ydermere anvendes til identifikation af dynamiske, signifikante strikturer på pancreasgangen og til bestemmelse af den eksokrine pancreasfunktion enten semikvantitativt eller kvantitativt med volumenbestemmelse af væskesekretion til tarmen (37,38,39,40).

Klinisk rekommandation

- Dynamisk MRCP efter sekretinadministration giver ekstra værdifuld information om tidlige diskrete forandringer af pancreasgangen, og giver information om den eksokrine pancreasfunktion (evidens 3).

8) Er endoskopisk ultralyd med finnålsbiopsi brugbar til diagnostik ved mistanke om kronisk pankreatit?

EUS-diagnostik af KP er baseret på morfologiske ændringer i parenkym og gangsystem. EUS kan diagnosticere diskrete ændringer begge steder inden andre billedmodaliteter eller funktionstests giver udslag, og også uden at patienten har symptomer tydende på KP. Op til ti forskellige EUS kriterier kan indikere tilstedeværelsen af KP, og selvom der er forskel i den diagnostiske betydning af de enkelte kriterier, så giver kombinationen af flere kriterier en højere sensitivitet (41). Kombinationen af MRCP og EUS giver den højeste specificitet (42). Som ved andre billedmodaliteter mangler der sammenlignende studier, hvor guldstandarden er histologi. I et af de få som foreligger, er der fundet en tæt korrelation mellem EUS-fund og histopatologi hos patienter med KP uden forkalkninger ("noncalcific" KP), hvilket understreger EUS' værdi i tvivlstilfælde (43).

Anvendelsen af EUS- guidet finnålsaspirationsbiopsi (EUS-FNA) eller tru-cut biopsi (EUS-TCB) med det formål at stille diagnosen KP, kan ikke anbefales på nuværende tidspunkt (41,44). Mistænker man derimod cancer (eller autoimmun pankreatit), og EUS fremstiller en fokal proces i pancreas, vil EUS-FNA og/eller EUS-TCB i de fleste situationer give den korrekte diagnose. Det skal understreges, at fokale og potentielt resektable processer i pancreas ikke bør biopteres forud for operation.

Kliniske rekommandationer

- Som anført under billeddiagnostik kan EUS med fordel benyttes til diagnostik af mildere grader af KP. Den højeste specificitet fås ved at kombinere MRCP og EUS (evidens 3)
- EUS- guidet finnålsaspirationsbiopsi (EUS-FNA) eller tru-cut biopsi (EUS-TCB) med det formål at stille diagnosen KP kan ikke anbefales (evidens 4).
- Derimod er EUS-FNA/EUS-TCB indiceret, såfremt man mistænker cancer pancreatis og der er behov for bioptisk verifikation (evidens 2)

9) Hvorledes defineres og diagnosticeres eksokrin pankreasinsufficiens?

KP er en progressiv sygdom med tiltagende inflammation og fibrose og tab af eksokrin og endokrin funktion pga. tab af acinære celler og ø-celler. Der er ikke direkte sammenhæng med duktale forandringer og funktionstab, idet der kan ses duktale forandringer med normal eksokrin funktion og omvendt (54).

Der findes flere forskellige metoder til måling af den eksokrine pancreasfunktion. Metoderne baseres på enten direkte måling af pancreassekretionen, måling af de sekundære effekter af enzymmanglen eller på billedmodaliteter. Generelt er ingen metode optimal.

Lundh's måltidstest betragtes ofte som "gold standard" til bestemmelse af mild, moderat og svær eksokrin pancreasinsufficiens inddelt afhængig af koncentrationen af amylase/lipase i duodenalsekretet (45-47). Metoden er dog kun tilgængelig på enkelte centre i Danmark.

Fæces-fedt måling i 3 døgn på fedtfikseret diæt (100 g/døgn) kan anvendes til kvantitering af moderat til svær grad af pancreasinsufficiens (46-47). Metoden er besværlig for patienten og kræver god kompliance. Øget fæces fedt >7 g/døgn (1,9 mmol/døgn) ses først ved nedsættelse af den eksokrine funktion til <10%. Metoden er ikke specifik for pancreasinsufficiens, idet øget fæces fedt kan ses ved en række andre gastrointestinale lidelser.

Fæces elastase måling er let at anvende og kan anvendes til bestemmelse af moderat til svær grad af eksokrin pancreasinsufficiens (47-50). Værdier <200 mikrogram/g afføring har en sensitivitet på 60-100%. Specificiteten er lav, idet diarre medfører en nedsat værdi pga. fortynding.

13C mixed triglycerid breath-test anvendes visse steder i Europa, men kun på få centre i Danmark. Metoden kan anvendes til påvisning af moderat til svær pancreasinsufficiens (sensitivitet ca 90%) (47,48,49), man kan ikke skelne mellem pankreatogen steatoré og andre former for intestinal malabsorption. Nedsat leverfunktion og nedsat lungefunktion samt tyndtarmssygdomme kan mindske testens følsomhed.

Sekretinstimuleret MRCP er beskrevet til bestemmelse af moderat til svær pancreasinsufficiens med en rimelig specificitet, men i få studier (47,53), se afsnit 7.

Kliniske rekommandationer

- Eksokrin pancreasinsufficiens defineres som inadækvat pancreasenzymaktivitet forårsaget af enten insufficient enzymproduktion, insufficient enzymaktivering eller tidlig enzymnedbrydning (evidens 2)
- Lundh's måltidstest rekommanderes til bestemmelse af mild, moderat og svær eksokrin pancreasinsufficiens (evidens 2)
- Fæcesfedt måling i 3 døgn på fedtfikseret diæt (100 g/døgn) rekommanderes til bestemmelse af moderat til svær eksokrin pancreasinsufficiens (evidens 2)
- Fæceselastase måling rekommanderes til bestemmelse af moderat til svær grad af eksokrin pancreasinsufficiens (evidens 3)
- 13C mixed triglycerid breath-test rekommanderes til bestemmelse af moderat til svær eksokrin pancreasinsufficiens (evidens 3)
- Sekretinstimuleret MRCP kan give supplerende information om eksokrin pancreasinsufficiens (afsnit 7, evidens 3)

10) Hvordan defineres og stilles diagnosen diabetes sekundært til kronisk pankreatit?

Diagnosen "diabetes sekundært til KP" defineres som "diabetes opstået som følge af KP". "American Diabetes Association" (ADA) klassificerer diagnosen som III ("Other specific type of diabetes"), C ("Diseases of the exocrine pancreas"), 1 ("Pancreatitis") (55). Diabetes sekundært til KP bør kodes som DK86 (kronisk pankreatit) + DE13 (anden diabetes) og indberettes til Dansk Voksen Diabetes Database.

Type 3c diabetes defineres ud fra det glykæmiske niveau, ligesom det gælder for patienter med f.eks. type 2-diabetes. Siden 2011 har man kunnet stille diagnosen diabetes ved måling af glykosyleret hæmoglobin (HbA1c) (56). Således findes der i dag 4 måder at stille diagnosen diabetes på:

- HbA1c ≥ 48 mmol/mol (svarende til $\geq 6,5$ % (tidligere enhed for HbA1c))*
- Fasteplasmaglukose (målt efter minimum 8 timers faste) ≥ 7.0 mmol/l*
- 2-timers plasmaglukose ≥ 11.1 mmol/l under 75 g-oral glukosetolerancetest*
- Klassiske hyperglykæmisymptomer (polyuri og polydipsi) + tilfældigt målt plasmaglukose ≥ 11.1 mmol/l

Såfremt patienten ikke har typiske hyperglykæmisymptomer (polyuri og polydipsi), kræver de 3 førstnævnte (*) gentagelse af den pågældende prøve/test med konfirmation af resultatet. Ved tilstande med anæmi/øget erytrocyt-turn over bør HbA1c ikke benyttes.

I nogle tilfælde kan det være svært at afgøre, om en patient med KP og diabetes har diabetes sekundært til KP eller har fået KP oveni en eksisterende diabetes (dette gælder specielt for det store antal personer med uerkendt type 2-diabetes). I sådanne tilfælde afhænger diagnosen dels af tidsforløbet, hvormed de to tilstande udvikles (sekundær diabetes opstår efter KP), og dels af tilstedeværelse/fravær af typiske karakteristika for henholdsvis type 1-diabetes (svær hyperglykæmi, ketoacidose, GAD-65-, øcelle- og/eller insulinautoantistoffer) og type 2-diabetes (svær insulinresistens med høje plasmainsulinniveauer, acanthosis nigricans, fedme og familiehistorie) (57). Monitoreringen og behandlingen af diabetes hos en diabetespatient, der udvikler KP, bør justeres i relation til pankreatitspecifikke forhold (f.eks. bør inkretinbaseret behandling seponeres og opmærksomheden på hypoglykæmi bør skærpes, se nedenfor).

Kliniske rekommandationer

- Diagnosen "diabetes sekundært til KP" (type 3c) defineres som "diabetes opstået som følge af KP" (evidens 5)
- Diabetes hos en patient med diagnosen KP diagnosticeres ud fra det glykæmiske niveau ligesom det gælder hos patienter med f.eks. type 2-diabetes (evidens 4)

11) Hvordan er forløbet af smerter hos patienter med kronisk pankreatit?

Det dominerende symptom ved KP er abdominale smerter, som er tilstede hos 80-90% af patienterne i løbet af deres sygdomsforløb. Smerten beskrives ofte som dyb og borende og er typisk lokaliseret i epigastriet med udstråling til ryggen. Karakteristisk udløses eller forværrer smerten ved fødeindtagelse og kan være ledsaget af kvalme og opkastninger. Forløbet af smerter hos den enkelte patient er uforudsigeligt og kan veksle mellem akutte smerteanfald afløst af smertefrie intervaller (45% af patienterne) eller have karakter af en kronisk smerteprofil med konstante smerter, der i perioder afløses af smerteeksacerbationer (55% af patienterne) (59). Smertelindring eller ophør af smerter hos patienter med svær eksokrin og endokrin dysfunktion ("end-stage" KP) er sjældent. De fleste patienter vil således have en vedvarende smerteproblematik, der i sværere tilfælde er associeret med malnutrition, opioidafhængighed, nedsat beskæftigelse samt sociale og økonomiske problemer (59)(61).

Klinisk rekommandation

- Forløbet af smerter hos den enkelte patient er ofte uforudsigeligt og kan veksle mellem akutte smerte anfald afløst af smertefrie intervaller (45% af patienterne) eller en mere kronisk smerteprofil (55% patienterne) (evidens 3).

12) Hvilke årsager til smerter bør udredes og behandles hos patienter med kronisk pankreatit?

Årsagerne til smerter hos patienter med KP er komplekse og ofte er flere forskellige smertemekanismer involverede (f.eks. inflammation, iskæmi pga. ændrede trykforhold i kirtlen og neurogene pga. nerveskader). I klinikken er det vanskeligt at afdøre årsagerne til smerter hos den enkelte patient, men en række komplikationer til KP er associeret til smerter og disse bør udredes og behandles (62).

- *Ekstra-pankreatiske komplikationer:*
 - Peptisk ulcus har ca. 6 gange øget forekomst hos patienter med KP i forhold til baggrundsbefolkningen [6]
 - Duodenalstenose
 - (Pankreatisk rørstenose (stenose af ductus choledochus' intrapankreatiske forløb))
 - Bivirkninger til medicin f.eks. opioidinduceret tarmdysfunktion
 - Komplikationer til endoskopi og kirurgi
- *Pankreatiske komplikationer:*
 - Pseudocyster
 - Konkreenter og strikturer i ductus pancreaticus
 - Akut i kronisk pankreatit
 - Pancreascancer

Udredning og behandling af disse komplikationer og tilstande er gennemgået i detaljer i øvrige afsnit.

Klinisk rekommandation

- En række komplikationer til KP er associeret til smerter og bør altid aktivt udredes og behandles på diagnosetidspunktet samt ved ændringer i den enkelte patients smertemønster (evidens 5)

13) Hvad er indikationen, og hvordan behandles med enzymer ved kronisk pankreatit?

Nedsættelsen af den eksokrine pancreasfunktion indgår i sygdomsdefinitionen KP, selvom det er muligt at stille diagnosen uden at kende den eksokrine funktion, og sygdommen kan optræde med normal eksokrin funktion (58) Der eksisterer kun begrænset overensstemmelse mellem morfologiske ændringer og den eksokrine funktion ved KP (59). Det er uafklaret om den eksokrine funktion nedsættes sideløbende med sygdomsvarigheden (60). Normalt har pancreas en betydelig eksokrin overkapacitet. Dette betyder at enzymsekretionen kan reduceres til under 10 % af det normale, før den intraluminale fordøjelse af fedt nedsættes og steatoré udvikles (61). Assimilation af kulhydrat og proteindigestionen er mindre afhængig af pancreasenzymen, da intestinale enzymer faciliterer kulhydrat- og proteindigestionen (62). Hos raske udskilles højst ca. 7 g fedt/døgn i fæces (afhængig af fedtmængde og type). Øget fedt i fæces = steatoré, ledsages ofte (men ikke altid) af diarré og stort fæcesvolumen. Fæces fedt >14 g/døgn anses for sikkert nedsat fedtassimilation.

Hos patienter med KP defineres eksokrin pancreasinsufficiens som:

- a) Fæcesfedt udskillelse >14 g/døgn eller

- b) Fæcesfedt udskillelse 7-14 g/døgn og samtidig tegn på malnutrition (vægttab) og/eller malassimilation (nedsatte serumkoncentrationer af fedtopløselige vitaminer D, K eller E) eller
- c) Lundhs måltidstest med intraduodenale pancreasenzymkoncentrationer < 10 % af nedre normalgrænse.
- d) Fæces elastase-1 kan bruges som screening, og i fremtiden forventes pusteprobe med C13 mixed triglycerid at få større betydning i klinikken.

Pancreasenzympræparater er formulerede med pH-sensitiv, enterocoatede mikrosfæriske granula i kapsler. Herved beskyttes enzymerne mod ventriklens syre og udtømmes i duodenum, hvor coatningen disintegreres ved pH > 5,5. Biotilgængeligheden af enzymbehandling varierer betydeligt, og hos op til 40 % af patienterne må man øge dosis (64). Dette skyldes ukoordineret tømning fra ventriklen af enzymer og føde og ventrikelsyrens inaktivering af enzymerne.

Trods manglende sammenlignende undersøgelser mellem forskellige doseringer anbefales pancreasenzymformuleringer med enterocoatede pH-sensitive mikrosfæriske granula med højt lipaseindhold. Den rekommanderede dosis er 40.000-50.000 (Ph Eur) enheder lipase til hovedmåltiderne og halv dosis til mellemmåltiderne. Kapslerne indtages i begyndelsen, under eller umiddelbart efter måltidet (65), se figur 3.

Kliniske rekommandationer

- Selvom man kan diskutere behovet for enzymer hos asymptomatiske patienter findes behandling med pancreasenzym normalt indiceret hos patienter med KP og eksokrin pancreasinsufficiens defineret som (evidens 4):
 - Fæces fedt udskillelse >14 g/døgn eller
 - Fæces fedt udskillelse 7-14 g/døgn og samtidig tegn på malnutrition (vægttab) og/eller malassimilation (nedsatte serumkoncentrationer af fedtopløselige vitaminer D, K eller E) eller
 Lundhs måltidstest med intraduodenale pancreasenzymkoncentrationer < 10% af nedre normalgrænse, alternativt målt ved nedsat fækal elastase [6] og samtidig tegn på malnutrition eller malassimilation. Doseringen er 40.000 – 50.000 IE lipase til hovedmåltider og halv dosis til mellemmåltider.
- Kapslerne indtages i begyndelsen, under eller umiddelbart efter måltidet. Ved manglende effekt kan øgning af dosis forsøges (evidens 2)

14) Hvorledes monitoreres behandlingen med enzymer ved eksokrin pankreasinsufficiens?

Den kliniske effekt monitoreres ud fra afføringens konsistens og hyppighed, effekten på legemsvægten og korrektion af de biokemiske tegn på malassimilation (64).

Ved manglende klinisk respons, trods justering af enzymdosis, skal man overveje andre forhold og konkurrerende tilstande: cøliaki, bakteriel overvækst, dårlig kompliance, cancerudvikling.

Kliniske rekommandationer

- Kliniske parametre er normalt tilstrækkelige til at evaluere effekten af substitutionen, herunder vægtøgning, normalisering af afføringen (konsistens og hyppighed) og korrektion af biokemiske tegn på malassimilation (evidens 4)
- Ved manglende klinisk effekt skal man overveje konkurrerende tilstande

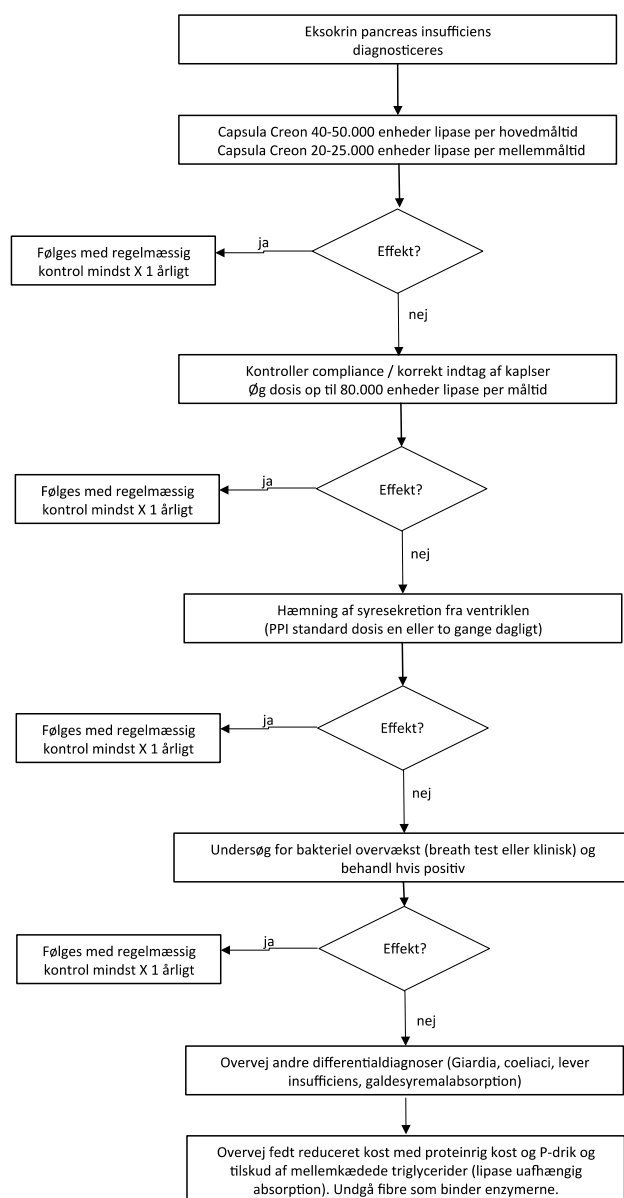
15) Skal protonpumpehæmmer tilføjes pancreasenzymsubstitution ved kronisk pankreatit?

Supplerende behandling med protonpumpehæmmere ved anvendelse af coatede enzymer har tvivlsom effekt (66).

Klinisk rekommandation

- protonpumpehæmmere kan forsøges, hvis steatoré/malabsorption/vægttab ikke kan korrigeres ved enzymsubstitution alene (evidens 4).

Figur 3. Behandling af eksokrin pancreasinsufficiens



16) Er risikoen for udvikling af diabetes øget hos patienter med kronisk pankreatit og skal glukosestofskiftet løbende evalueres hos alle ikke-diabetiske patienter?

Forskellige tværsnitstudier har vist meget vekslende prævalenser af diabetes (20-70 %) blandt patienter med KP. De få prospektive studier, der foreligger, viser en høj risiko for udvikling af diabetes (op til 83 %)(67). Disponerende faktorer omfatter tidlig udvikling af pankreatiske calcifikationer og varighed af KP. Risikoen for udvikling af diabetes er højere hos patienter med eksokrin insufficiens og vice versa. Enkelte studier tyder på, at en stor andel af patienter med KP har prædiabetes defineret som enten nedsat glukosetolerance (forhøjet 2-timers plasmaglukose efter oral glukosetolerancetest ($>7,8$ og $<11,1$ mmol/l)), forhøjet fasteplasmaglukose ($>6,0$ og $<7,0$ mmol/l) eller forhøjet HbA1c (≥ 43 og <48 mmol/mol)(68). Patienter med KP og prædiabetes har formentlig en svært forøget risiko for at udvikle sekundær diabetes. På grund af den signifikant øgede risiko for udvikling af sekundær diabetes, den ofte snigende udvikling og det symptomfattige forløb samt den formodede effekt af glukosesænkende behandling på risikoen for mikrovaskulære komplikationer bør ikke-diabetiske patienter monitoreres rigtigt for udvikling af hyperglykæmi og diabetes.

Kliniske rekommandationer

- Patienter med KP har høj risiko for udvikling af sekundær diabetes (evidens 4)
- Ikke-diabetiske patienter med KP bør få målt HbA1c minimum 1 gang om året (evidens 4)

- Patienter med KP og prædiabetes bør få målt HbA1c minimum 2 gange om året; det samme gælder patienter med svær, langvarig KP med eksokrin insufficiens (evidens 5)

17) Øger diabetes sekundær til kronisk pankreatit risikoen for udvikling af mikrovaskulære komplikationer (retinopati, nefropati, neuropati) og/eller makrovaskulære (arteriosklerotiske) komplikationer?

Der er stærk evidens for, at plasmaglukoseniveauet er den vigtigste bestemmende faktor for udviklingen og progressionen af mikrovaskulære komplikationer både hos patienter med type 1- og 2-diabetes. Endvidere foreligger der god evidens for, at behandlingen af hyperglykæmi reducerer risikoen for og progressionen af mikrovaskulære komplikationer hos disse patienter. Fra tværsnitsstudier vides, at patienter med diabetes sekundært til KP, har samme høje prævalens af specielt retinopati, men også nefropati og neuropati som andre patienter med diabetes (69,70). Prospektive undersøgelser af risikoen for udvikling af mikrovaskulære komplikationer blandt patienter med KP med og uden sekundær diabetes foreligger ikke. Der foreligger ej heller interventionsstudier, hvor man har forsøgt at modificere risikoen for mikrovaskulær sygdom ved hjælp af antidiabetisk behandling. Det må dog anbefales, at patienter med KP og sekundær diabetes monitoreres for udvikling af og/eller progression i retinopati, nefropati og/eller neuropati svarende til patienter med andre former for diabetes (dvs. med henholdsvis fundusfoto, urinalbumin/kreatinratio og vibrationssans).

Evidens fra tværsnitsstudier og enkelte små prospektive studier peger på, at patienter med KP generelt har øget risiko for makrovaskulære sygdomme(71), men der foreligger ikke undersøgelser af risikoen ved patienter med sekundær diabetes. Ligeledes foreligger der ej heller interventionsstudier, hvor man har forsøgt at modificere risikoen for makrovaskulære sygdomme. Mange patienter med KP har et stort tobaksforbrug og andre uhensigtsmæssige livstilsfaktorer, der kan være med til at komplicere kausaliteten bag makrovaskulære sygdomme. I tilfælde af rygning bør hjælp til rygestop tilbydes, og behandling med lipidsænkende, antihypertensiv og evt. antitrombotisk medicin bør overvejes hos alle patienter med KP og sekundær diabetes. Er der ikke klinisk hjertekarsygdom overvejes statinbehandling til alle med LDL-kolesterol >2,5 mmol/l (behandlingsmålet <2,5 mmol/l), mens patienter med risikofaktorer (mikroalbuminuri, hypertension, rygning og/eller arvelig disposition) eller hjertekarsygdom bør behandles ned til <1,8 mmol/l. Behandlingsmål for blodtrykket ved sekundær diabetes bør være <130/80 mmHg (individuelle mål på <140/85 mmHg kan benyttes ved iskæmisk hjertesygdom, langvarig diabetes, høj biologisk alder og behandlingsresistens for at undgå uhensigtsmæssige hændelser). Antitrombotisk behandling (acetylsalicylsyre 75 mg/dag; Clopidogrel kan anvendes som alternativ, hvis acetylsalicylsyre ikke tåles) bør gives til patienter med hjertekarsygdom eller høj risiko herfor (mikroalbuminuri, hypertension, rygning og arvelig disposition).

Kliniske rekommandationer

- Patienter med diabetes sekundært til KP har samme høje prævalens af mikrovaskulære komplikationer som andre patienter med diabetes og udvikling af og/eller progression bør monitoreres og behandles svarende til patienter med andre former for diabetes (evidens 5)
- Flere studier peger på, at patienter med KP også har øget risiko for makrovaskulære sygdomme (evidens 5)
- Hjælp til rygestop bør tilbydes og behandling med lipidsænkende, antihypertensiv og evt. antitrombotisk medicin bør overvejes disse patienter (evidens 4)

18) Hvordan skal diabetes sekundært til kronisk pankreatit behandles?

Diabetes sekundært til KP opstår som konsekvens af den fibroinflammatoriske destruktion af de insulinproducerende betaceller i det endokrine pancreasparkym (de langerhanske øer)(72). Denne kan forekomme i meget varierende tempi. Typisk er debuten af diabetes snigende med karakter som ved type 2-diabetes, men den kan også være mere pludselig og minde om type 1-diabetes med svær symptomgivende hyperglykæmi. Det er fortsat uklart, om insulinresistens spiller en væsentlig rolle i patofysiologien (73,74). Generelt anses patienter med sekundær diabetes til KP - der hyppigt er slanke - som mere insulinfølsomme end patienter med type 2-diabetes. Glukagon fra pankreatiske alfaceller i de langerhanske øer udskilles normalt som respons på hypoglykæmi og øger den hepatiske glukoseproduktion. Hyperglukagonæmi er et velkendt patofysiologisk fænomen hos både patienter med type 1- og 2-diabetes og bidrager væsentligt til patienternes hyperglykæmi (via øget hepatisk glukoseproduktion). Hos patienter med sekundær diabetes til KP, er der vist både hyperglukagonæmi (75) og reduceret eller endog manglende glukagonrespons og derfor svækket glukosemodregulering (76). Ligeledes er der studier, der viser nedsat modregulatorisk væksthormonrespons (77). Risikoen for hypoglykæmi er således høj hos patienter med KP og sekundær

diabetes. Ydermere er det velkendt, at patienter med alkoholoverforbrug har en signifikant forøget risiko for hypoglykæmi.

Der foreligger ingen interventionsstudier, der har undersøgt glukosesænkende behandlinger (hverken livsstilsbehandling og/eller farmakologisk behandling) hos patienter med sekundær diabetes til KP. Derfor bør behandlingsmål individualiseres og basere sig på viden om den noget 'brogede' patofysiologi og den enkelte patients fænotype kombineret med grundig farmakologisk kendskab til de benyttede farmaka. Endvidere er det grundlæggende vigtigt, at patienten tilbydes den nødvendige sygdomsspecifikke patientuddannelse. En omlægning af en u hensigtsmæssig livsstil ved sygdomsdebut kan have stor effekt.

I *milde tilfælde* ($\text{HbA1c} < 64 \text{ mmol/mol}$ (8 %) ved debut) kan man forsøge at behandle med orale antidiabetika. Her vil man typisk bruge Metformin, hvis der ikke er kontraindikationer og patienten tolererer det (gastrointestinale bivirkninger kan minimeres ved langsom optitrering). Man skal være opmærksom på, at Metforminbehandling kan resultere i mindre vægttab (57). Øvrige antidiabetika er i de fleste tilfælde u hensigtsmæssige i behandlingen af sekundær diabetes til KP; sulfonylureastofferne er associeret med stor risiko for hypoglykæmi (specielt hos disse insulinfølsomme patienter), dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere og *glucagon-like peptide-1* (GLP-1)-receptoragonister er under mistanke for at øge risikoen for akut pankreatit (og sidstnævnte er associeret med signifikant vægttab), *sodium-glucose co-transporter 2* (SGLT2)-hæmmerne resulterer i signifikant vægttab, glitazoner øger risikoen for osteoporotiske frakturer samt hjertesvigt, og acarbose er associeret med hyppige gastrointestinale bivirkninger.

I *svære tilfælde* ($\text{HbA1c} \geq 64 \text{ mmol/mol}$ (8 %) ved debut) synes langtidsvirkende insulin (basalinsulin) oplagt som behandling, eftersom den primære patofysiologiske defekt er insulinmangel. Behandlingen kan også benyttes i kombination med Metformin ved behov for behandlingsintensivering hos Metforminbehandlede patienter (57). Det er vigtigt at tage hensyn til patienternes øgede risiko for hypoglykæmi og starte forsigtigt op (afhængig af patienternes initiale HbA1c kan man lægge ud med 0,15 enheder langtidsvirkende insulin pr. $\text{kg} \times 1 \text{ nocte}$, som justeres op eller ned med ca. 2 enheder på baggrund af fastebloodglukosemålinger hver 2.-3. dag (mål: 5-7 mmol/l)). Tidligt i forløbet vil insulinbehandlingen af sekundær diabetes til KP typisk tilsvare almindelig insulinbehandling af type 2-diabetes (dog typisk med lavere doser på grund af deres ofte intakte insulinfølsomhed), mens der senere i forløbet (i takt med den kontinuerlige fibroinflammatoriske destruktion af insulinproducerende betaceller) ofte vil være behov for at tillægge hurtigvirkende insulin til måltider (som ved insulinbehandling af type 1-diabetes eller svære type 2-diabetes) eller benytte insulinblandingspræparater. Ydermere må insulinbehandlingen individualiseres under hensyntagen til patientens "stabilitet", dvs. kalorie- og alkoholindtagelse, smertestillende behandling (med potentiel påvirkning af ventrikeltømningen og dermed postprandiale blodglukosekoncentrationer).

Kliniske rekommandationer

- Patienter med sekundær diabetes til KP udviser et reduceret glukagonrespons til insulininduceret hypoglykæmi og derfor svækket glukosemodregulering, som kan forværres yderligere af alkoholindtag; behandlinger associeret med hypoglykæmi (sulfonylureastoffer og insulin) bør derfor bruges med stor forsigtighed (evidens 5)
- Der bør etableres individualiserede behandlingsmål på baggrund af svingninger i blodglukose, tendens til hypoglykæmi, varighed af diabetes og kardiovaskulær komorbiditet (evidens 5)
- Ved mild debut / tidlig opsporing af sekundær diabetes ($\text{HbA1c} < 64 \text{ mmol/mol}$ (8 %) ved debut) kan man forsøge at behandle med orale antidiabetika; typisk Metformin, hvis der ikke er kontraindikationer og patienten tolererer det (evidens 5)
- I svære tilfælde ($\text{HbA1c} \geq 64 \text{ mmol/mol}$ (8 %) ved debut) eller progression af sekundær diabetes er langtidsvirkende insulin (basalinsulin) oplagt; behandlingen kan også benyttes i kombination med metformin ved behov for behandlingsintensivering hos Metforminbehandlede patienter (evidens 5)
- Øvrige antidiabetika er i de fleste tilfælde u hensigtsmæssige i behandlingen af sekundær diabetes til KP (evidens 4)

19) Hvordan skal diabetes sekundært til kronisk pankreatit monitoreres?

Man kan regne med, at den glykæmiske kontrol i varierende tempi forværres over tid i takt med den kontinuerlige fibroinflammatoriske destruktion af insulinproducerende betaceller. Der foreligger ingen prospektive studier af udviklingen i sekundær diabetes, men udviklingen antages at følge udviklingen i sygdommen generelt inklusiv billeddiagnostiske forandringer og den eksokrine dysfunktion. På grund af den progredierende natur, at forværring i glykæmisk kontrol ofte er asymptomatisk, at patienterne har øget risiko for mikro- og makrovaskulær sygdom og den formodede positive effekt af kontinuerlig god glykæmisk kontrol, bør patienter med sekundær diabetes til kronisk pankreatit monitoreres grundigt med kvartalsmæssige kontroller.

Kliniske rekommandationer

- Der anbefales kvartalsmæssige kliniske kontroller med måling af vægt, blodtryk og HbA1c (herudover skal patienterne opfordres til at måle og rapportere 7-punkts blodsukkerprofiler (før og 1½ time efter hvert hovedmåltid samt ved sengetid) og fortælle om hypoglykæmiepisoder samt opfordres til rygestop ved pågående rygning) (evidens 5)
- En gang om året kan den kvartalsmæssige kontrol udvides til også at omfatte måling af C-peptid, lipidfraktion, albumin, urin albumin/kreatinin ratio, cobalamin, væsketal, hæmoglobin, leukocytter, trombocytter, ASAT, basisk fosfatase, faktor 2+7+10, INR og ekg (evidens 5)

20) Har rygestop og alkoholabstinens indflydelse på smerter hos patienter med kronisk pankreatit?

Både alkohol og tobak er selvstændige risikofaktorer for udvikling af KP og har ligeledes indflydelse på progression af eksokrin og endokrin dysfunktion (se nedenfor). Associationen til udvikling og forløb af smerter er ufuldstændigt belyst. I et spansk studie fandt man en sammenhæng mellem fortsat alkoholkonsum og smerter hos patienter med KP tidligt i sygdomsforløbet, hvorimod der ikke fandtes nogen sammenhæng ved avanceret KP kompliceret af eksokrin og endokrin dysfunktion(82). Der foreligger til dato ingen studier, der beskriver sammenhængen mellem rygning og smerter ved KP.

Klinisk rekommandation

- Rygestop og alkoholabstinensindflydelse på udvikling og forløb af smerter ved KP er ufuldstændigt belyst og en generel rekommandation baseres på andre forhold (evidens 4)

21) Hvad er den optimale medicinske behandling af smerter hos patienter med kronisk pankreatit?

Den analgetiske behandling af smerter ved KP følger principperne for kroniske non-maligne smerter foreslået af World Health Organization (WHO). Disse principper bygger på *seriel introduktion* af smertestillende lægemidler med stigende analgetisk potens titreret til sufficient smertestillende effekt ("WHO's analgetiske trappe")(83). Ofte vil paracetamol være første valg, hvorimod non-steroid antiinflammatoriske midler bør undgås pga. deres udtalte gastrointestinale bivirkninger. Ved behov for stærkere analgetika kan tramadol anvendes inden behandling baseret på stærke opioider forsøges. I et randomiseret studie havde tramadol færre gastrointestinale bivirkninger end morfin i ækvipotente doser (84). Såfremt sufficient smertestillende effekt ikke opnås på Tramadol vil opioidbaseret behandling være sidste valg. De fleste opioider virker overvejende på μ -receptoren, men der er stor forskel i deres individuelle virkningsprofil, hvilket også er vist i eksperimentelle undersøgelser af patienter med KP. Der foreligger aktuelt ingen kliniske kontrollerede studier, der sammenligner opioider med forskellige receptorprofiler. Sædvanligvis vil første valg være en depotformulering af en μ -agonist evt. kombineret med en hurtigvirkende formulering ved gennembrudssmerter. Ved manglende effekt kan opioidrotation forsøges. Et enkelt randomiseret studie sammenlignede plasterformulering (Fentanyl®) med depot morfin tabletter (Contalgin®) hos patienter med smerter pga. KP. Der var ingen forskel i smertestillende effekt, hvorimod der var flere bivirkninger ved plasterformuleringen (85). Plasterformulering kan således ikke rutinemæssigt anbefales til smertebehandling ved KP, men kan anvendes i specielle situationer, som f.eks. ved kompromitteret gastrointestinal funktion eller som led i opioidrotation.

Parallelt med optitrering af analgetika anbefales behandling med *adjuverende analgetika* (f.eks. tricykliske antidepressiva, gabapentin og pregabalin) såfremt tilfredsstillende smertestillende effekt ikke opnås på paracetamol monoterapi. I en placebo kontrolleret, dobbelt blindet, randomiseret undersøgelse blev pregabalin anvendt som adjuverende behandling til patienternes vanlige analgetiske behandling. Pregabalinbehandling var associeret med en moderat smertestillende effekt sammenlignet med placebo, men med en højere forekomst af centrale bivirkninger (86). Der foreligger aktuelt ingen studier af de øvrige adjuverende analgetika ved KP.

Hos patienter med svære smerter kan en mere aggressiv behandling anvendes i stedet for den serielle introduktion af analgetika beskrevet ovenfor. Ofte vil en *kombination* af analgetika med forskellige angrebepunkter i smertesystemet anvendes, som f.eks. paracetamol, opioider og adjuverende analgetika. Derved opnås en hurtigere smertekontrol, og teoretisk nedsættes risikoen for sensibilisering af smertesystemet og kronificering af smerterne.

Adskillige studier har belyst den smertestillende effekt af *enzymbehandling* ved KP. Disse studier er meget heterogene, begrænsede af et lille antal patienter og velgennemførte placebokontrollerede undersøgelser mangler. I en metaanalyse fra 1997 kunne man ikke dokumentere nogen smertestillende effekt af enzymbehandling, og på det foreliggende evidensgrundlag kan det ikke anbefales til smertebehandling (87).

Antioxidanter til smertebehandling ved KP blev præsenteret for mere end tre årtier siden. Den foreslåede smertestillende mekanisme er en antiinflammatorisk og blokerende effekt på frie radikaler i pancreas. En

række små ukontrollerede undersøgelser viste en klinisk relevant smertestillende effekt, men i en større og velgennemført placebokontrolleret undersøgelse havde antioxidanter ingen smertestillende effekt (88).

Coeliacus blokader og splanknicektomi ved KP har haft effekt i kausistiske meddelelser og ukontrollerede studier. Behandlingen har en plads ved maligne smerter og kan f.eks. gennemføres med endoskopisk ultralyd. Rationalet er at blokade af de afferente nerver forhindrer smerteimpulserne i at nå centralnervesystemet, og dette vil da også være rationelt, hvis smerterne var relateret til f.eks. lokal inflammation eller andre makro- eller mikroskopiske forandringer i kirtelvævet. Da man imidlertid formoder at en del patienter med KP har neurogene smerter vil denne behandling kun forventes at have vedvarende effekt på placeboniveau, og dette er også vist i opfølgende undersøgelser. Da behandlingen samtidig kan ledsages af lokale komplikationer og bivirkninger (blodtryksfald og diarré) er den forladt de fleste steder (89). Transkutan elektrisk stimulering og akupunktur har ikke vist sig at have sikker effekt. Andre behandlinger som elektrisk stimulering af rygmarven eller transkraniel magnetisk stimulering har vist at have effekt i placebokontrollerede studier, men de mangler at blive bekræftet i uafhængige undersøgelser (80).

Kliniske rekommandationer

- Den analgetiske behandling af smerter ved KP følger principperne for kroniske non-maligne smerter med *seriel introduktion* af analgetika med stigende smertestillende potens ("WHO's analgetiske trappe") (evidens 5)
- Non-steroidale antiinflammatoriske midler bør undgås pga. deres udtalte gastrointestinale bivirkninger (evidens 5)
- Adjuverende analgetika (f.eks. tricykliske antidepressiva, Gabapentin, Pregabalin) anbefales såfremt tilfredsstillende smertekontrol ikke opnås på monoterapi (evidens 2)
- Ved svære smerter kan *kombinationsbehandling* anvendes for at opnå en hurtigere smertekontrol og nedsætte risikoen for sensibilisering af smertesystemet (evidens 5)
- Enzymer har ingen plads i behandling af smerter ved kronisk pankreatit (evidens 1)
- Antioxidant har ingen plads i behandling af smerter ved kronisk pankreatit (evidens 2)
- Blokader af de afferente nerver er forladt de fleste steder pga. den kortvarige effekt og andre behandlinger, som elektrisk stimulering af rygmarven, mangler at blive belyst i uafhængige undersøgelser (evidens 2)

22) Er endoskopisk terapi og shockbølgetrips effektiv til behandling af smerter hos patienter med dilateret ductus pancreaticus?

Generelt er indikationer for ERCP ved KP blandt andet:

- Smerter, der ikke kan behandles tilfredsstillende med analgetika
- Rørstenose af ductus choledochus
- Drænage af pseudocyste
- Gangruptur med lækage/fistulering til pleura og peritoneum
- Vedvarende inflammation forårsaget af obstruerende konkrement

Behandlingen omfatter papillotomi af pancreasostiet, dilatation af stenoser, stenknusning, stenekstraktion og indsættelse af stents. Der foreligger en række ukontrollerede behandlingsserier med variende resultater. Ved sten, der ikke umiddelbart lader sig fjerne kombineres med ekstrakorporal shockbølgetrips (ESWL), hvorved der opnås smertelindring ledsaget af reduceret opioidforbrug hos op til 70% (89)). I et enkelt kontrolleret studie(90) var det tilstrækkeligt med ESWL alene. ESWL er nødvendigt ved ca. halvdelen af forsøg på stenfjernelse. Strikture dilateres efterfulgt af anlæggelse af størst mulige (evt. multiple) plastikstents. Der er ikke universel enighed om behandlingslængde eller hyppighed af stentskift. Som regel behandles 6-12 måneder – mange med stentskift hver 2.-3. måned. Stent skiftes under alle omstændigheder ved symptomforværring. Anvendelse af selvekspanderende stents er ikke tilstrækkeligt undersøgt. Endoskopisk behandling anses ikke for indiceret ved fravær af obstruktion eller ved asymptomatisk dilatation af ductus pancreaticus. To kontrollerede undersøgelser har sammenlignet effekten af endoskopisk behandling med resultaterne af kirurgisk drænage – sidstnævnte udviste de bedste langtidsresultater. Patienterne var stærkt selekterede – fravær af inflammation i caput pancreatis var afgørende i det ene studie (91). Endoskopisk (eller kirurgisk) behandling bør overvejes inden patienten bliver kronisk forbruger af opioider.

Kliniske rekommandationer

- Endoskopisk behandling kan anvendes hos patienter med vanskeligt behandlelige smerter ved KP med obstruktion og dilatation af ductus pancreaticus. (evidens 3)
- ESWL har en plads ved forsøg på fjernelse af større og obstruerende sten i ductus pancreaticus (evidens 3)

23) Kan pankreatitbetinget rørstenose af ductus choledochus og pseudocyster behandles endoskopisk?

Næsten alle data stammer fra ukontrollerede serier. Anlæggelse af plastikstent i ductus choledochus er på kort sigt effektivt til behandling af icterus eller kolangit, næsten alle (90%) recidiverer dog efter stentfjernelse. Ved anbringelse af multiple 10F plastikstents, kan der imidlertid opnås vedvarende effekt hos >50%. Komplikationer i form af bl.a. recidiverende kolangit er ikke ualmindelige. Behandlingsvarighed er mindst et år med skift hver 3.måned. På lang sigt må en del patienter dog have anlagt hepaticojejunostomi. Anvendelse af selvekspanderende, ikke-membrandækkede metalstents kan ikke anbefales. Membrandækkede (fully covered) selvekspanderende metalstents, der kan fjernes, er muligvis mere fordelagtige, men væsentlig dyrere end plastikstents (færre skift, større lumen og samtidig dilatation), men formentlig også kun midlertidigt. Der foreligger ingen sammenligning mellem effekt af kirurgisk behandling og membrandækkede metalstents. Endoskopisk indsættelse af stents er ikke indiceret ved asymptomatisk dilatation af ductus choledochus, men formentlig ved biokemiske tegn på kolestase.

Data for behandling af pseudocyster stammer fra ukontrollerede behandlingsserier. Cyster betinget af obstruktion eller ruptur af ductus pancreaticus kan med succes behandles med anlæggelse af stent transpapillært, hvorimod cyster betinget af pankreasnekrose som regel bedst behandles med transmural anlæggelse af cystogastrisk eller cystoduodenal stent med Seldinger teknik. Succesraten er >90% (92). Endoskopisk behandling foretrækkes frem for kirurgisk, såfremt cysten har kontakt til ventrikel/tarmlumen. P.g.a. risikoen for blødning må EUS-vejledt anlæggelse stærkt anbefales. Asymptomatiske cyster behandles ikke, og drænage er kontraindiceret ved blødning ind i cyste (pseudoaneurisme!).

Kliniske rekommandationer

- Endoskopisk behandling kan anvendes hos patienter med vanskeligt behandelige smerter ved kronisk pankreatit med obstruktion og dilatation af ductus pancreaticus (evidens 3)
- Symptomgivende pankreatitbetinget rørstenose af ductus choledochus kan behandles endoskopisk med anlæggelse af multiple 10F plastikstents eller heldækkede, selvekspanderende metalstents (evidens3)
- Pankreatiske pseudocyster med tæt kontakt til mavetarmkanal behandles med transpapillær eller transmuralstentning– sidstnævnte EUS-vejledt (evidens 3)

24) Hvad er indikationerne for kirurgi hos patienter med KP (med/uden ekstrapankreatiske komplikationer)?

Invaliderende (morfikkrævende) smerter er hovedindikationen for kirurgi. Symptomatisk stenose af ductus pancreaticus, ductus choledochus eller duodenum kan ligeledes være indikationer for kirurgi, men muligheden for endoskopisk terapi skal overvejes som førstevalg ved stenose af de to førstnævnte. Ved icterus pga. rørstenose af choledochus kan kirurgisk drænage være indiceret ved mislykket eller vanskelig gennemførlig stentbehandling. Drænageoperation udføres primært i form af en hepaticojejunostomi.

Symptomgivende pseudocyster behandles initialt med transpapillær eller perkutan drænage, men ved recidiv (eller ikke-frembulende cyste) bør man tilbyde EUS-vejledt cystogastrostomi /cystoduodenostomi, såfremt der er kontakt mellem cystevæg og ventrikel-/duodenalvæg. Hvis endoskopisk drænage ikke er muligt, kan der foretages åben cystogastrostomi eller anden drænageoperation.

Kirurgisk dekompression af ductus pancreaticus er forsøgt hos asymptomatiske patienter med dilateret hovedgang (> 7mm) for at forebygge progression af eksokrin og endokrin insufficiens, men man må nøje diskutere indikationen i det individuelle tilfælde.

På baggrund af symptomer og billeddiagnostik kan cancer pancreatis forveksles med KP og specielt med autoimmun pankreatit. Operation med resektion kan blive aktuel ved fortsat mistanke om cancer pancreatis efter relevant udredning.

Kliniske rekommandationer

- Indikationerne for kirurgisk intervention omfatter invaliderende smerter, symptomatisk stenose af ductus pancreaticus, ductus choledochus og duodenum samt pseudocyster. Ved dukstenose og pseudocyster bør endoskopisk behandling være forsøgt inden kirurgi overvejes (evidensgrad 4)
- Resektion kan blive aktuel, såfremt man efter grundig udredning fortsat har mistanke om cancer pancreatis (evidens 4)

25. Hvornår er det rette tidspunkt for kirurgisk intervention?

Tidlig kirurgisk intervention kan blive aktuel for at hindre pancreasinsufficiens og udvikling af kroniske smerter. På trods af sparsomme data anbefaler flere internationale guidelines, at man ikke venter på spontan remission, som kun sjældent indtræder. Det anbefales, at kirurgi bør udføres, når medicinsk behandling ikke længere er sufficient og for at undgå afhængighed af opioider. Det skal dog understreges at kirurgisk behandling ikke er undersøgt i placebokontrollerede studier.

Kliniske rekommandationer

- Kirurgi bør udføres, når medicinsk behandling ikke længere er sufficient og for at undgå afhængighed af opioider (evidens 5)
- Beslutningen bør træffes i tæt dialog mellem kirurg, gastroenterolog og patienten selv, og det bør ske på baggrund af en grundig opvejning af fordele og ulemper (evidens 5)

26. Hvilken type af kirurgi anvendes (resektion/drænage/kombineret)?

Lateral pancreatikojejunostomi (Partington-Rochelle) er standardoperationen ved drænage. Mortalitetsraten bør være 0 og smertereducerende effekt ses hos 60% i ublindede studier (Frulloni Dig Liver Dis 2010;42:S381-406). Distal (lateral) pancreasresektion er indiceret ved svære forandringer (primært) lokaliseret i cauda og/eller venstre halvdel af corpus eller hvis cancer pancreatis (eller præmaligne forandringer) mistænkes. Kombineret kirurgi (drænage + begrænset resektion) er indiceret ved inflammatorisk tumordannende KP (med eller uden involvering af galdeveje). Indgrebene kan være:

- Duodenumbevarende resektion af caput pancreatis med pancreatikojejunostomi (Begers procedure)
- Duodenumbevarende resektion af caput pancreatis med pancreatikojejunostomi (Berne proceduren = modificeret Beger)
- Lokal resektion med pancreatikojejunostomi (Freys procedure)
- V-formetekscision benyttes ved "small duct disease", hvor der ikke tumordannende KP

Ved den modificerede Beger procedure (Berne procedure) undlader man deling af pancreas. I et randomiseret studium havde Berne proceduren samme resultater som efter Begers operation, men førstnævnte er teknisk mere simpel og med kortere operations- og indlæggelsestid (Königer et al. Surgery 2008). Randomiserede studier har sammenlignet pancreatikoduodenektomi med forskellige former for kombineret kirurgi (Frey eller Beger), og mens kortidsresultaterne (eksempelvis smertekontrol, eksokrin funktion) er signifikant bedre ved sidstnævnte, så udlignes forskellen ved langtidsopfølgning. Dog er den postoperative morbiditet og mortalitet højest efter pancreatikoduodenektomi. Valg af operationstype afhænger ofte af den enkelte kirurgs erfaring og foretrukne procedure. Total pankreatektomi kan overvejes ved KP såfremt tidligere kirurgi har fejlet.

Kliniske rekommandationer

- Lateral pancreatikojejunostomi (Partington-Rochelle) er standardoperationen ved drænage, såfremt der ikke er inflammatorisk pseudotumor (evidens 3)
- Lokal resektion med pancreatikojejunostomi (Freys procedure) er den foretrukne kombinerede procedure (evidens 2)
- V-formet ekscision benyttes ved "small duct disease", hvor der ikke tumordannende KP (evidens 4)

27. Er der morfologiske kriterier, som indikerer hvilken form for kirurgisk intervention som bør foretrækkes?

I den udstrækning at det billedmæssigt er muligt at skelne mellem forskellige former for KP vil typen af kirurgisk intervention afgøres på baggrund heraf. Traditionelt opdeles KP i tre forskellige morfologiske forandringer:

1. hovedgangsdilatation
2. tumordannende KP
3. "small duct" sygdom

Klinisk rekommandation

- Den kirurgiske behandlingstilgang bør afspejle forekomsten af tre forskellige morfologiske fund ved KP (evidens 4)

28. Hvad er langtidseffekten af kirurgisk behandling?

To randomiserede studier på selekterede patienter viser bedre og længerevarende effekt af kirurgi (resektion og drænage) end endoskopisk terapi (sfinkterotomi, stentning og/eller stenfjernelse) (91,94). Eksempelvis

var henholdsvis 37% og 14% smertefri efter 5 år (95). Selvom der ikke foreligger randomiserede data, så synes langtidsresultaterne bedre efter kombineret kirurgi end efter drænageoperation alene (96). Derimod er der ikke oplagte forskelle i langtidsresultaterne mellem de forskellige kombinerede procedurer med hensyn til recidiv af smerter, diabetes og eksokrin insufficiens.

Klinisk rekommandation

- Efter flere års opfølgning er der rapporteret smertefrihed hos ca 60%, men studierne er ikke placebokontrollerede (evidens 4)

29. Hvordan behandles pseudoaneurismer på a.lienalis og miltvenetrombose?

Der er ingen kontrollerede studier af behandling af blødning i pseudocyste/pseudoaneurisme på a. lienalis, men større serier er publicerede (97). Tilstanden viser sig oftest ved akut indsættende abdominalsmerter undertiden ledsaget af shock og tegn på gastrointestinal blødning. Blødning via papillaVateri (haemosuccus pancreaticus) ses sjældent. Tilstanden påvises med ultralydsscanning med Doppler-undersøgelse eller trefaset CT-scanning, evt. arteriografi. I forbindelse med sidstnævnte kan tilstanden behandles.

Der er ingen kontrollerede undersøgelser af behandling af miltvenetrombose og komplikation i form af gastriske varicer. En meta-analyse af 805 patienter fandt miltvenetrombose hos 12% med kronisk pankreatit, kun halvdelen havde splenomegali. Varicer med blødningsstimulering påvises hos ca. halvdelen (98). Ved nyopstået trombose er der set progression hos 70% af ikke-behandlede mod 15% i antikoagulationsbehandling. Varicer påvises hos 41 af 53 patienter, kun 4% blødte (99).

Kliniske rekommandationer

- Ved akutte abdominalsmerter og tegn på blødningssjock hos patienter med kronisk pankreatit udføres kontrastforstærket CT-scanning (evidens 5)
- Pseudoaneurisme på a. lienalis anbefales behandlet med transarteriel embolisering (evidens 5).
- Ved frisk trombose af v. lienalis gives antikoagulationsbehandling (evidens 4)
- Gastriske varicer, som følge af v.lienalis trombose, kræver ikke nødvendigvis behandling, evt. gøres – såfremt der skønnes at være øget blødningsrisiko - partiel embolisering af milten (evidens 4).
- Efter blødning fra gastriske varicer anbefales splenektomi eller miltembolisering (evidens 4)

30) Hvordan påvirker kronisk pankreatit ernæringstilstanden og metabolismen?

Ernæringstilstanden hos patienter med KP korrelerer med to væsentlige faktorer: manglende indtag af næringsstoffer (alkohol og smerter) og malabsorption samt en øget metabolisk aktivitet pga. den inflammatoriske komponent (graden af sygdom). Et persisterende alkoholforbrug, smerter efter måltider og malabsorption er hovedårsagerne til vægttab, og vægttab er stærkt associeret med malabsorption af fedt (101). Hvis den eksokrine og endokrine pankreasfunktion reduceres mere end 90%, opstår fedtmalabsorption og diabetes mellitus. Den gastriske lipase kan kun delvist kompensere for tabet af pancreaslipasen. Kulhydratfordøjelsen opretholdes pga. spytamylase og enzymer i tyndtarmen. Proteinfordøjelsen opretholdes ligeledes til sent i forløbet af den proteolytiske aktivitet i ventriklen, som fortsættes i tyndtarmsepotelet ved peptidaser. Mangel på de fedtopløselige vitaminer A, D, E, og K korrelerer med graden af steatorré. E-vitaminmangel kan ses oftere end mangel på A-, D- og K-vitamin. Osteoporose kan findes hos mindst 25% af patienter med KP (102). B12-vitaminmangel kan skyldes nedsat proteaseaktivitet. Få studier har undersøgt hyppigheden af underernæring hos patienter med KP. BMI er fundet lav (< 20 kg/m²) hos ca. 1/3 af ambulante patienter, og knap 1/3 er fundet i ernæringsrisiko ved screening med "Nutrition Risk Screening 2002 system". Såvel muskelmasse som fedtmasse er nedsat hos patienter med KP, både hos patienter med og uden nedsat pancreasfunktion, hvilket kan nedsætte funktionsniveauet og livskvaliteten. Stofskiftet er typisk øget ved komplikationer, særligt infektiøse, men muligvis også på baggrund af den inflammatoriske komponent, som ofte ledsager sygdommen, og er fundet forhøjet hos 30-50% af patienterne.

Kliniske rekommandationer

- Ernæringstilstanden hos patienter med KP skyldes dels manglende indtag af næringsstoffer pga. alkoholindtag og smerter, dels malabsorption samt øget metabolisk aktivitet betinget af inflammation (evidens 4)

31) Har ernæringstilstanden hos patienter med kronisk pankreatit klinisk betydning?

Generelt har patienter i ernæringsrisiko et øget antal komplikationer, nedsat livskvalitet, nedsat funktionsniveau, større sygelighed og dødelighed (103). Der mangler specifikke studier af ernæringstilstandens betydning.

Kliniske rekommandationer

- Graden af underernæring korrelerer sandsynligvis med antallet af komplikationer og har en negativ indflydelse på klinisk outcome (evidens 5)

32) Hvordan vurderes ernæringstilstanden hos patienter med kronisk pancreatitis?

Generelt er omkring 40% af danske patienter som er indlagt på hospital i ernæringsrisiko, og op mod 60% af kirurgiske patienter er (104). Ifølge retningslinjer fra Sundhedsstyrelsen, anbefales det, at alle patienter screenes for ernæringsrisiko indenfor 24 timer. Man anbefaler desuden, at screeningsværktøjet NRS 2002 anvendes, og at alle patienter, der findes i ernæringsrisiko, får lagt en ernæringsplan samt plan for monitorering og opfølgning (105). En vurdering af ernæringstilstanden bør være multidisciplinær og inkludere en vurdering af kliniske symptomer, pankreasfunktion, kropssammensætning, knoglestatus, diæt og livsstil - figur 4.

Kliniske symptomer bør inkludere ernæringsrelaterede symptomer og risikofaktorer som kvalme, anoreksi, smerter, alkohol og rygning. Mikronutrient status bør kontrolleres 1-2 gange årligt (vitamin A,D,E,K, mineraler og sporstoffer).

Pankreasfunktion: se de tidligere afsnit.

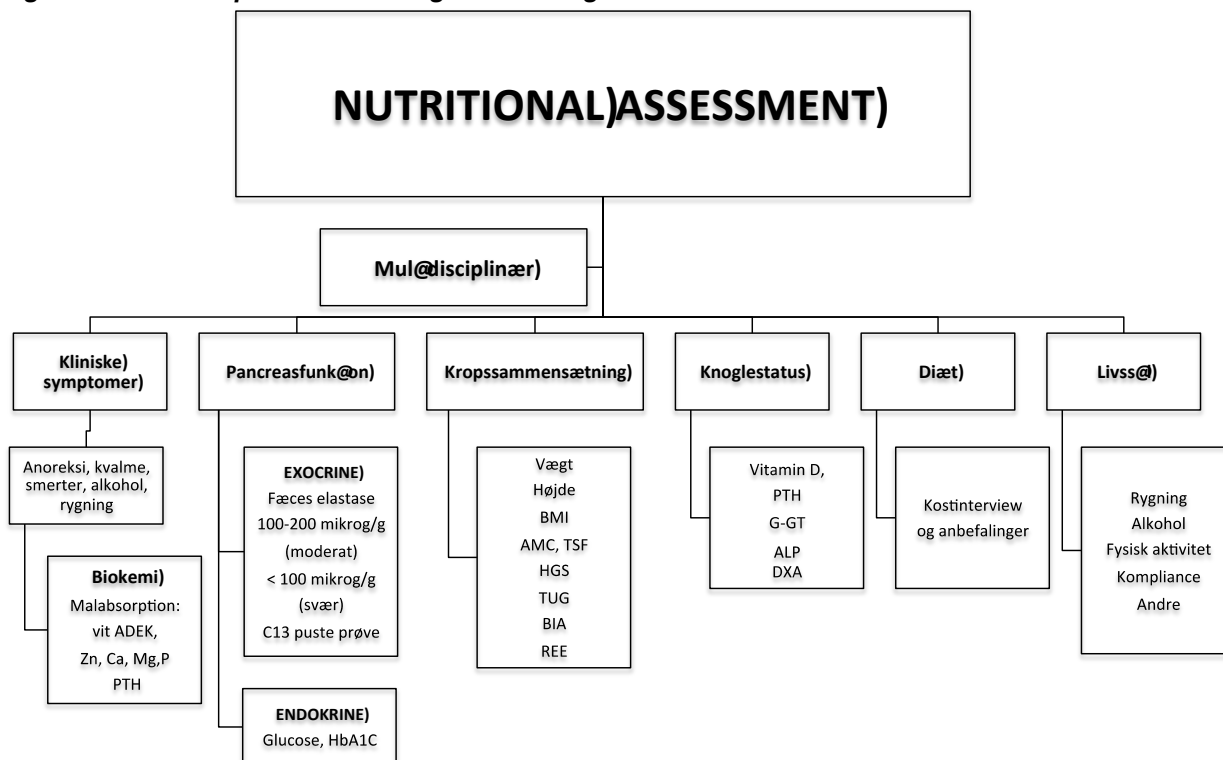
Kropssammensætning: Fordi vægt og BMI ikke afspejler muskel- og fedtmasse, og da patienter med normalt BMI kan have nedsat muskelmasse og dermed muskelfunktion, som yderligere kan give anledning til i.e. postoperative komplikationer, bør måling af kropssammensætning udføres med regelmæssige intervaller, f.eks. med bioimpedansmåling. Nedsat muskelfunktion kan vurderes ved måling af f.eks. håndgribestyrke, som er et sensitivt mål for risikoen for at udvikle ernæringsrelaterede komplikationer. Hvilestofskiftet kan evt. bestemmes ved indirekte kalorimetri, men kan også beregnes ud fra prediktive formler. Dette er afgørende for at afdække patienternes energibehov.

Knoglestatus: Der findes ingen specifikke retningslinjer for patienter med KP, men på baggrund af den høje incidens af osteopati, tilrådes DXA-scanning regelmæssigt, f.eks. 1 gang årligt (106), se også afsnit 35.

Diæt: Alle patienter i ernæringsrisiko bør have mulighed for at få diætisk vejledning, dels for at få en vurdering af aktuelle indtag, men også for at få lagt en specifik ernæringsplan, herunder eventuel fedtbegrænsning ved udtalt steatoré, eller ved at tilføre ekstra energi og protein i form af orale tilskud. Dette har vist at kunne bedre vægten, BMI og nedsætte fedtekskretionen (107).

Livsstil: For at minimere risikofaktorer som rygning og alkoholindtag, samt sikre compliance ved den medicinske behandling (i.e. analgetika, enzymsubstitution) tilrådes samtaler med dette fokus. Fysisk aktivitet bør ligeledes tilrådes sammen med ernæringsterapien.

Figur 4. Multidisciplinær vurdering af ernæringstilstanden



AMC = armmuskelomkreds, TSF = triceps hudfold, HGS = håndgribestyrke, TUG = time up and go test, BIA = bioimpedansmåling
REE = hvilestofskifte, PTH = parathyreoideahormon, G-GT = gamma-glutamyltransferase, ALP = alkalisk fosfatase, DXA = dexascanning

Kliniske rekommandationer

- Alle patienter med KP bør indenfor 24 timer efter indlæggelsen screenes for ernæringsrisiko ved anvendelse af værktøjet NRS 2002 (evidens 4)
- Alle patienter i ernæringsrisiko bør have udført en grundigere multidisciplinær vurdering af ernæringstilstanden. Det anbefales at denne inkluderer en vurdering af kliniske symptomer, biokemi, pankreasfunktion, kropssammensætning herunder vurdering af energi- og proteinbehov, knoglestatus, diætvejledning og samtale om livsstil (evidens 5)

33) Hvordan behandles patienter med kronisk pankreatit i ernæringsrisiko?

Ernæringsintervention skal sikre et tilstrækkeligt energi- og proteinindtag samt indtag af mikronæringsstoffer, nedsætte graden af malabsorption og nedsætte andre risikofaktorer som f.eks. alkohol og rygning. Behandling af pancreasinsufficiens inkluderer diætetisk rådgivning og tilskud af pancreasenzym. Omkring 80% af alle patienter kan behandles ved en kombination af analgetika, kostvejledning og pancreasenzymtilskud, omkring 10-15% har behov for tilskudsdrikke, 5% for sondeernæring og kun få parenteral ernæring (1%) (108).

Der anbefales flere små måltider (4-8 gange dagligt). Kulhydrater begrænses under hensyntagen til en evt. diabetes mellitus. Proteinindtag omkring 1,0-1,5 g/kg kropsvægt/dag tolereres sædvanligvis godt. Fedt kan udgøre omkring 30-40% af energiindtaget, og sædvanligvis begrænses fedtindtaget ikke, idet der anvendes kost til småtspisende. Hvis vægtøgning er utilstrækkelig og/eller der fortsat er steatoré, kan MCT forsøges, da disse kan absorberes uden lipase. Kosttilskud anvendes, hvis behov ikke kan dækkes, og sædvanligvis kan helprotein anvendes, men peptidbaseret kosttilskud kan også forsøges. Mikronutrientier suppleres efter behov.

Sondeernæring anvendes, hvis patienten ikke kan dække energi- og proteinbehovet f.eks. pga. anatomiske eller inflammatoriske forandringer. Sædvanligvis anvendes helprotein sondepræparater med kontinuerlig tilførsel (over natten), alternativt peptidbaserede præparater med MCT, særligt hvis enzymtilskud er besværliggjort. PEJ anvendes ved længerevarende behov for sondeernæring (> 3 uger). Mulighederne for at modulere immunsystemet med specifikke næringsstoffer kaldes immunnutrition, og det er vist at særligt n-3, arginin, glutamin og nukleotider kan nedsætte postoperative komplikationer ved større abdominale indgreb, anastomoselækage og LOS (109). Der er ingen studier specifikt af patienter med KP.

Parenteral ernæring anvendes hvor mavetarmkanalen ikke kan anvendes, eller som supplement til enteral ernæring.

Kliniske rekommandationer

- De fleste patienter med KP kan behandles med en kombination af kostvejledning, tilskud af pancreasenzymmer og analgetika. Ved manglende vægtøgning og/eller steatoré, kan MCT-tilskud forsøges (evidens 3)
- Ved utilstrækkeligt kostindtag suppleres med kosttilskud og sondeernæring, hvor standardpræparater sædvanligvis kan anvendes, alternativt peptidbaserede med MCT, hvis enzymtilskud er besværliggjort (evidens 5)
- Præoperativ immunonutrition til større kirurgiske indgreb samt tidlig postoperativ ernæring kan anbefales (evidens 2)

34) Hvordan monitoreres patienter med kronisk pancreatitis i ernæringsrisiko?

Monitorering af patienter i ernæringsrisiko gøres ved at foretage kostregistrering af energi- og proteinindtag samt ved at følge vægten (110). Ved at indtage minimum 75% af det anbefalede indtag kan man holde vægten stabil. Der findes ingen specifikke undersøgelser af metoder til monitorering af ernæringstilstanden for patienter med KP.

Kliniske rekommandationer

- Det anbefales at monitorere kostindtag og vægt under behandling af patienter med KP i ernæringsrisiko (evidens 5)

35) Er risikoen for udvikling af osteoporose og frakturer øget hos patienter med kronisk pancreatitis, og skal knogletætheden løbende evalueres hos disse patienter?

Patienter med KP har ca. 70% højere risiko for frakturer end alders- og kønsmatchedde kontroller (108). Ved KP belastes kroppen bl.a. af et kronisk inflammatorisk respons samt malnutrition. Begge faktorer har en negativ effekt på knogleomsætningen og menes at være medvirkende til den øgede risiko for frakturer.

Kliniske rekommandationer

- Risikoen for udvikling af frakturer er øget hos patienter med KP (evidens 3)
- Det anbefales at måle D-vitaminniveauer jævnligt samt screene disse patienter for nedsat knogletæthed og derefter følge de rekommandationer denne screening afstedkommer (evidens 3)

36. Skal patienter med kronisk pankreatitis evalueres løbende for udvikling af eksokrin pancreasinsufficiens?

Forekomsten af eksokrin og endokrin insufficiens menes at øges ved tiltagende sygdomsvarighed (111-112). Rygning øger risikoen for pancreasforkalkninger, eksokrin pancreasinsufficiens, pancreascancer og knoglefrakturer (113-118). Alkoholforbrug på over 5 genstande dagligt øger risikoen for udvikling af KP, men er ikke påvist at øge risikoen for komplikationer.

Både opsamling af fæces fedt i 3 døgn og fækal elastase kan anvendes ved screening for eksokrin pancreasinsufficiens. Fækal elastase har en fordel pga. sin patientvenlighed. ¹³C mixed triglycerid breath-test kan ligeledes anvendes til screening. Hvis disse metoder er negative og der fortsat er mistanke om begyndende eksokrin pancreasinsufficiens, kan Lundh's måltidstest anvendes.

Kliniske rekommandationer

- Ved diagnosticering af KP bør man teste den eksokrine funktion (evidens 2)
- Hvis patienten ved opfølgning udvikler tegn på malnutrition eller malassimilation, bør man revurdere den eksokrine funktion (evidens 4)

37) Er der øget risiko for pancreascancerudvikling ved kronisk pankreatitis?

Ca. 5% med KP vil over en 20-års periode udvikle pancreascancer. Erkendes en pancreascancer allerede ca. 1 år efter diagnosticering med KP, skyldes den kroniske pankreatitis, at tumor bevirker duktobstruktion

(120). Risikoen for udvikling af pancreascancer ved KP er øget med en faktor 16, hvis man samtidig ryger med en faktor 25 (121). Den relative risiko for pancreascancerudvikling er 13% ved KP, ved hereditær pankreatit er den 70% (122).

Klinisk rekommandation

- Man anser hereditær pankreatit for at være en høj-risiko-gruppe mhp. udvikling af pancreascancer (evidens 1)

38) Skal man screene rutinemæssigt for pancreascancerudvikling ved kronisk pankreatit?

Der henvises til de tidligere afsnit.

Kliniske rekommandationer

- Rutinemæssig screening anbefales kun ved patienter med høj risiko for udvikling af pancreascancer som ved hereditær pankreatit. Screeningen anbefales foretaget via protokollerede forskningsprojekter (evidens 1)
- Som screeningsmodalitet anbefales EUS med mulighed for finnålsaspiration. Skellen mellem maligne eller præmaligne forandringer og inflammation er svær for alle billedmodaliteter (evidens 2)
- Tumormarkører som CA19-9 bør ikke anvendes rutinemæssigt til screening for pancreascancerudvikling, specificiteten og sensitiviteten er for lille, men bedres i en symptomatisk population (evidens 3)

Referencer

- (1) Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. Lancet 2011;377:1184-97.
- (2) Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Bendtsen F, Beck Jensen JE. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a danish nationwide matched-cohort study. Gastroenterol 2014 Apr;146(4):989-994.
- (3) Etemad B, Withcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 120(3):682-707.
- (4) Joergensen M, Brusgaard K, Crüger DG et al. Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of first-time chronic pancreatitis in young patients: a nationwide cohort study. Dig Dis Sci. 2010 Oct;55(10):2988-98.
- (5) Maisonneuve P, Lowenfels AB, Mullhaupt B, et al.: Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. Gut 2005; 54: 510-4.
- (6) Bai HX, Giefer M, Patel M et al. The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. Bai HX, Giefer M, Patel M et al. J Clin Gastroenterol 2012 Sep;46(8):656-61.
- (7) Phatak PD, Bonkovsky HL, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis: time for targeted screening. Ann Intern Med 2008;149:270-272.
- (8) Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 1990; 19: 783-791.
- (9) Seno T, Harada H, Ochi K, et al. Serum levels of six pancreatic enzymes as related to the degree of renal dysfunction Am J Gastroenterol. 1995 Nov;90(11):2002-5.
- (10) Bartholomew C, McGeeney KF, Murphy JJ et al. Experimental studies on the aetiology of acute scorpion pancreatitis. Br J Surg 1976; 63: 807-810 og Lee HS. Acute pancreatitis and organophosphate poisoning - a case report and review. Singapore Med J 1989; 30: 599-601.
- (11) Witt H, Bhatia E. Genetic aspects of tropical calcific pancreatitis. Rev Endocr Metab Disord. 2008 Sep;9(3):213-26.
- (12) Howes N, Lerch MM, Greenhalf W et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2(3):252-61.
- (13) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis. Pancreas 2011(3);40:352-358.
- (14) Okada A, Nakamura T, Higaki J et al. Congenital dilatation of the bile duct in 100 instances and its relationship with anomalous junction. Surg Gynecol Obstet 1990; 171: 291-298.
- (15) Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. Am J Gastroenterol. 2012 Feb;107(2):311-7.
- (16) Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. J Gastroenterol 2007;42:1001-19.
- (17) Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology 1994; 107:1481-7.
- (18) Layer P, Melle U. Chronic pancreatitis: definition and classification for clinical use, In: Dominguez-Munoz JE, editor. Clinical pancreatology for practising gastroenterologists and surgeons. Oxford: Blackwell Publishing; 2005, p 180-6.
- (19) Elmas N. The role of diagnostic radiology in pancreatitis. Eur J Radiol 2001;38:120-32.
- (20) Kwon RS, Brugge WR. New advances in pancreatic imaging. Curr Opin Gastroenterol 2005;21:561-7.
- (21) Lankisch PG. The problem of diagnosing chronic pancreatitis. Dig Liver Dis 2003;35:131-4.
- (22) Matos C, Metens T, Deviere J, et al. Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation. Radiology 1997;203:435-41.
- (23) Manfredi R, Costamagna G, Brizi MG, et al. Severe chronic pancreatitis versus suspected pancreatic disease: dynamic MR cholangiopancreatography after secretin stimulation. Radiology 2000;214:849-55.
- (24) Hakime A, Giraud M, Vullierme MP, et al. [MR imaging of the pancreas]. J Radiol 2007;88:11-25.
- (25) Manfredi R, Costamagna G, Vecchioli A, et al. [Dynamic pancreatography with magnetic resonance after functional stimulus with secretin in chronic pancreatitis]. Radiol Med 1998;96:226-31.

- (26) Kim DH, Pickhardt PJ. Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2007;87:1341-58.
- (27) Matos C, Bali MA, Delhaye M, et al. Magnetic resonance imaging in the detection of pancreatitis and pancreatic neoplasms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:157-78.
- (28) Remer EM, Baker ME. Imaging of chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 2002;40:1229-40.
- (29) Kwon RS, Brugge WR. New advances in pancreatic imaging. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:561-7.
- (30) Chaya CT, Bhutani MS. Ultrasonography of the pancreas. *Endoscopic imaging. Abdom Imaging* 2007;32:191-9.
- (31) Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120:682-707.
- (32) Tsao TF, Kang RJ, Tyan YS, et al. Color Doppler twinkling artifact related to chronic pancreatitis with parenchymal calcification. *Acta Radiol* 2006;47:547-8.
- (33) Kalra MK, Maher MM, Sahani DV, et al. Current status of imaging in pancreatic diseases. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:661-75.
- (34) Graziani R, Tapparelli M, Malago R, et al. The various imaging aspects of chronic pancreatitis. *JOP* 2005;6:73-88.
- (35) Siddiqi AJ, Miller F. Chronic pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MR* 2007;28:384-94.
- (36) Elmas N. The role of diagnostic radiology in pancreatitis. *Eur J Radiol* 2001;38:120-32.
- (37) Matos C, Metens T, Deviere J, et al. Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation. *Radiology* 1997;203:435-41.
- (38) Manfredi R, Costamagna G, Vecchioli A, et al. [Dynamic pancreatography with magnetic resonance after functional stimulus with secretin in chronic pancreatitis]. *Radiol Med* 1998;96:226-31.
- (39) Nicaise N, Pellet O, Metens T, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: interest of IV secretin administration in the evaluation of pancreatic ducts. *Eur Radiol* 1998;8:16-22.
- (40) Manfredi R, Costamagna G, Brizi MG, et al. Severe chronic pancreatitis versus suspected pancreatic disease: dynamic MR cholangiopancreatography after secretin stimulation. *Radiology* 2000;214:849-55.
- (41) Gardner & Levy. EUS diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1280-9.
- (42) Pungpapong. Accuracy of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis: a prospective comparison study. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:88-93.
- (43) Varadarajulu et al. Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study. *Gastroenterol. Endosc* 2007;66:501-9.
- (44) DeWitt et al. EUS-guided Trucut biopsy of suspected nonfocal chronic pancreatitis. *Gastroent. Endosc* 2005;62:76-84.
- (45) Borgström B, Dahlqvist A, Lundh G. On the site of absorption of fat from the human small intestine. *Gut* 1962;3:315-317.
- (46) DiMagno EP, Go VLW, Summerskill WHJ. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973;288:813-815.
- (47) Chowdhury RS, Forsmark CE. Pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Therapeutic* 2003;17(6):733-750.
- (48) Löser G, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996;39:580-586.
- (49) Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, et al. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999;44:210-3.
- (50) Lüth S, Teyssen K, Forssmann K, Kölbel C, Krummenauer F, Singer MV. Fecal elastase-1 determination: 'Gold Standard' of indirect pancreatic function tests? *Scand J Gastroenterol* 2001; 10: 1092-9.
- (51) Loser CHR, Brauser C, Aygen S, Hennemann O, Fölsch UR. Comparative clinical evaluation of the ¹³C-mixed triglyceride breath test as an indirect pancreatic function test. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 327-34.
- (52) Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Vilarino-Insua M, Iglesias-Rey M. ¹³C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(4):484-8.
- (53) Manfredi R, Perandini S, Mantovani W, Frulloni L, Faccioli N, Pozzi Mucelli R. Quantitative MRCP assessment of pancreatic exocrine reserve and its correlation with faecal elastase-1 in patients with chronic pancreatitis. *Radiol Me* 2012;117(2):282-92.
- (54) Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005;54(suppl. 6):1-28.
- (55) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37 Suppl 1:S81-90.
- (56) WHO. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus - Abbreviated Report of a WHO Consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf
- (57) Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST, Brand R, Frulloni L, Anderson MA, Whitcomb DC; PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatol*. 2013 Jul-Aug;13(4):336-42.
- (58) Lamer P, Yamamoto H, Kalthoff L, et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994;107:1481-7.
- (59) Conwell DL, Zuccaro G, Purich E, et al. Comparison of endoscopic ultrasound chronic pancreatitis criteria to the endoscopic secretin-stimulated function test. *Dig Dis Sci* 2007;52:1206-10.
- (60) Lankisch PG, Löhr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis: pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993;54:148-53.
- (61) DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relation between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1963;288:813-15.
- (62) DiMagno EP, Malagalada J-R, Go VLW. Relationship between alcoholism and pancreatic insufficiency. *NY Acad Sci* 1975;252:200-7.
- (63) Löser G, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996;39:580-586.
- (64) DiMagno EP, Lamer P. Human exocrine pancreatic enzyme secretion. In: *The Pancreas, Biology, Pathobiology and Diseases* edn 2. Edited by Go VLW, et al. New York: Raven Press; 1993:275-300.
- (65) Keller J, Lamer P. Pancreatic enzyme supplementation therapy. *Curr Treat Opin gastroenterology* 2003;6:369-74.
- (66) Dominguez- Monoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, et al. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut* 2006;55:1056-7.

- (67) Malka D, Hammel P, Sauvanet A, et al: Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 1324–1332; Wang W, Guo Y, Liao Z, Zou DW, Jin ZD, Zou DJ, et al. Occurrence of and risk factors for diabetes mellitus in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2011 Mar;40(2):206e12. [PMID: 21404458].
- (68) Larsen S, Hilsted J, Tronier B et al. Metabolic control and B cell function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Metabolism* 1987;36:964-967.
- (69) Couet C, Genton P, Pointel JP, Louis J, Gross P, Saudax E, Debry G, Drouin P. The prevalence of retinopathy is similar in diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis with or without pancreatectomy and in idiopathic diabetes mellitus. *Diabetes Care* 8:323-8, 1985;
- (70) Larsen S, Hilsted J, Philipsen EK, Lund-Andersen H, Parving HH, Worning H. A comparative study of microvascular complications in patients with secondary and type 1 diabetes. *Diabet Med* 7(9):815-8, 1990.
- (71) Gullo L, Stella A, Labriola E, Costa PL, Descovich G, Labò G. Cardiovascular lesions in chronic pancreatitis: a prospective study. *Dig Dis Sci.* 1982 Aug;27(8):716-22
- (72) Larsen S. Diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Dan Med Bull.* 1993 Apr;40(2):153-62.
- (73) Nosadini R, Delprato S, Tiengo A et al. Insulin Sensitivity, Binding, and Kinetics in Pancreatogenic and Type-I Diabetes. *Diabetes* 1982;31:346-355.
- (74) Yki-Järvinen H, Kiviluoto T and Taskinen M. Insulin Resistance Is a Prominent Feature of Patients With Pancreatogenic Diabetes. *Metabolism* 1986;35:718-727.
- (75) Knop FK, Vilsbøll T, Larsen S, Madsbad S, Holst JJ, Krarup T. Glucagon suppression during OGTT worsens while suppression during IVGTT sustains alongside development of glucose intolerance in patients with chronic pancreatitis. *Regul Pept.* 2010 Sep 24;164(2-3):144-50.
- (76) Linde J, Nilsson LHS and Barany FR. Diabetes and Hypoglycemia in ChronicPancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1977;12:369-373.
- (77) Larsen S, Hilsted J, Philipsen EK, Tronier B, Christensen NJ, Damkjaer Nielsen M, Worning H. Glucose counterregulation in diabetes secondary to chronic pancreatitis. *Metabolism.* 1990 Feb;39(2):138-43.
- (78) Mullady DK, Yadav D, Amann ST, O'Connell MR, et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study. *Gut* 2011;60:77–84.
- (79). Gardner TB, Kennedy AT, Gelrud A, Banks PA, et al. Chronic pancreatitis and its effect on employment and health care experience: results of a prospective American multicenter study. *Pancreas* 2010;39:498–501.
- (80). Poulsen JL, Olesen SS, Malver LP, Frøkjær JB, Drewes AM. Pain and chronic pancreatitis: a complex interplay of multiple mechanisms. *World J Gastroenterol [Internet]* 2013 [cited 2014 Mar 25];19:7282–91. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3831210&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- (81) Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Bendtsen F, Beck Jensen J-E. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology [Internet]* 2014 [cited 2014 Mar 25];146:989–994.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389306>.
- (82). De las Heras G, de la Peña J, López Arias MJ, Gonzalez-Bernal AC, Martín-Ramos L, Pons-Romero F. Drinking habits and pain in chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol [Internet]* 1995 [cited 2014 Mar 26];20:33–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884174>.
- (83). Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995;274:1870–3.
- (84). Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, O'Keefe S. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999;44:1107–16.
- (85). Niemann T, Madsen LG, Larsen S, Thorsgaard N. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000;27:235–40.
- (86). Olesen SS, Bouwense S a W, Wilder-Smith OHG, van Goor H, Drewes AM. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology [Internet]* Elsevier Inc; 2011 [cited 2012 Mar 17];141:536–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683078>.
- (87). Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2032–5.
- (88). Siriwardena AK, Mason JM, Sheen AJ, Makin AJ, Shah NS. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study. *Gastroenterology* 2012;143:655–63.e1.
- (89) Delhay M et al *ClinGastroenterolHepatol* 2004;2:1096-1106
- (90) Dumonceau JM et al. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut.* Apr 2007; 56(4): 545–552
- (91) Dite P et al. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2003;35:553-8.
- (92) Cahen DL et al. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007;356:676-84.
- (93) Vignesh S, Brugge WR. Endoscopic diagnosis and treatment of pancreatic cysts. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:493-506.
- (94) Cahen et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2011;141:1690-5.
- (95) Dite et al., A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2003;35:553-8.
- (96) Frulloni L, Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2010;42:S381-406.
- (97) Fankhauser et al. The minimal invasive management of visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms. *J vascurg* 2011;53:966-70.
- (98) (Butler JR et al. Natural history of pancreatitis- induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding. *HBP(Oxford)* 2011;13:839-45
- (99) Heider TR et al. The natural history of pancreatitis induced splenic vein thrombosis. *Ann Surg* 2004;239:876-80.
- (100) Easler J et al. Portomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course. *ClinGastroenterolHepatol* 2013.
- (101) Sikkens EC, Cahen DL, van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatol.* 2012;12:71-73.
- (102) Dujsikova H, Dite P, Tomandl J, Sevcikova A, Precechtelova M. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2008;8:583-586.
- (103) Duggan S, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway P, Conlon K. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review. *Nutr Clin Pract.* 2010;25:362-370.
- (104) Rasmussen HH, Kondrup J, Staun M, Ladefoged K, Kristensen H, Wengler A. Prevalence of patients at nutritional risk in Danish hospitals. *Clin Nutr.* 2004;23:1009-1015.

- (105) Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22:321-336.
- (106) Bang UC, Benfield T, Bendtsen F, Hyldstrup L, Beck Jensen JE. The Risk of Fractures Among Patients With Cirrhosis or Chronic Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;Epub ahead of print.
- (107) Singh S, Midha S, Singh N, Joshi YK, Garg PK. Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:353-359.
- (108) Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, Löser C, Keim V. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr.* 2006;25:275-284.
- (109) Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2011;98:37-48.
- (110) Rasmussen HH, Irtun Ø, Olesen SS, Drewes AM, Holst M. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterology.* 2013;42:7267-7275.
- (111) Dumasy V, Delhaye M, Cotton F, et al. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1350-4.
- (112) Thorsgaard Pedersen N, Nyboe Andersen B, Pedersen G, Worning H. Chronic pancreatitis in Copenhagen. A retrospective study of 64 consecutive patients. *Scand J Gastroenterol* 1982;17(7):925-31.
- (113) Luaces-Regueira M, Iglesias-Garcia J, Lindkvist B, Castineira-Alvarino M, Nieto-Garcia L, Larino-Noia J, Dominguez-Munoz JE. Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2014;43(2):275-80.
- (114) Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2013;144(6):1282-91.
- (115) Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Vilarino-Insua M, Iglesias-Rey M. ¹³C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(4):484-8.
- (116) Dumasy V, Delhaye M, Cotton F, et al. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1350-4.
- (117) Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, Lopez R, Repas K, Banks PA, Conwell D. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105(12):2680-6.
- (118) Bang UC, Benfield T, Bendtsen F, Hyldstrup L, Beck Jensen JE. The risk of fractures among patients with cirrhosis or chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(2):320-6.
- (119) Lindkvist B, Dominguez-Munoz JE, Luaces-Regueira M, Castineiras-Alvarino M, Nieto-Garcia L, Iglesias-Garcia J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2012;12:305-310.
- (120) Raimondi S, Raimondi S, Lowenfels AB et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Jun;24(3):349-58.(120).
- (121) Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC: Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. *Pancreatology* 2001;1:405-415.
- (122) Lowenfels AB, Sullivan T, Fiorianti J et al. The epidemiology and impact of pancreatic disease in the United States. *Curr Gastroenterol Rep.* 2005;7:90-5.