

**Ingemar Ihse**, professor, kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund (*ingemar.ihse@kir.lu.se*)

**Roland Andersson**, professor, kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund

**Nils Albiin**, med dr, röntgenkliniken, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm

**Anders Borgström**, professor, kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

**Åke Danielsson**, professor, medicinska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

**Lars Erik Hammarström**, docent, kirurgiska kliniken, Ängelholms sjukhus

**Anders Kilander**, docent, medicinska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

**Marianne Kristiansson**, adjungerad universitetslektor, rättspsykiatriska avdelningen, Karolinska institutet, Huddinge

**Johan Permert**, professor, kirurgiska kliniken, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm

**Bengt Sternebring**, överläkare, beroendecentrum, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

## Riktlinjer för handläggning av patienter med kronisk pankreatit

### Rapport från ett konsensusmöte

■ Kronisk pankreatit är en progressiv inflammatorisk sjukdom som utmärks av tilltagande fibros i körtelvävnaden, förändringar i gångsystemet och sviktande exo- och endokrin funktion. Diagnosen ställs oftast sent eftersom tidigsymtomen är diffusa och okarakteristiska och diagnoskriterierna oklara. Sjukdomens låga förekomst gör dessutom att behandlande läkare inte tänker på den i första hand.

På senare år har flera nya metoder för diagnostik och behandling introducerats. För att erbjuda patienterna i hela landet bästa möjliga vård finns anledning att eftersträva enhetlig handläggning.

Detta var anledningen till att en grupp kirurger, endoskopister, gastroenterologer, röntgenologer samt smärt- och alkoholläkare träffades i Ystad i september 2002 för att lägga grunden för nationella riktlinjer för handläggning av patienter med kronisk pankreatit. Som extern resursperson deltog professor Peter Layer, gastroenterolog från Hamburg.

Rapporten från detta konsensusmöte, som arrangerades i samarbete med Svensk gastroenterologisk förening, stöds av Svensk kirurgisk förening, Svensk förening för övre abdominell kirurgi, Svensk förening för medicinsk radiologi och Svensk förening för anesthesiologi och intensivvård.

Dessutom har den granskats av de nordiska experterna Steen Larsen, Danmark, Odd Søreide, Norge, och Isto Nordback, Finland.

Referenserna och underlaget för de överväganden och rekommendationer som görs nedan (se också Tabell I) har värderats på sätt som beskrivs i Fakta 1. Vi har valt att göra en sammanvägning för varje avsnitt som grund för bedömning av rekommendationers beviskraft.

I Läkartidningen har tidigare publicerats riktlinjer för

### SAMMANFATTAT

Kronisk pankreatit är lika vanligt som t ex ulcerös kolit. Alkohol är den vanligaste orsaken men är ingen oberoende riskfaktor utan snarare en samverkande faktor. Rökning och genetiska faktorer blir alltmer uppmärksammade som möjliga bidragande orsaker.

Laboratorie- och funktionstest har mycket begränsad plats i diagnostiken, som idag nästan helt och hållet baseras på bilddiagnostik.

Smärtbehandling börjar med icke-steroida antiinflammatoriska preparat med eller utan tillägg av paracetamol. Oral behandling med pankreasenzym bör prövas tidigt. Operation rekommenderas inte innan andra mindre invasiva alternativ prövats utan framgång, men bör göras innan patienten är opiatberoende.

I fall av alkoholmissbruk bör målet före behandlingen vara total avhållsamhet. Vid tecken på malabsorption ska pankreasenzymbehandling ges liksom substitution med fettlösliga vitaminer.

Särskilda multidisciplinära behandlingsteam bör svara för bedömning och speciella åtgärder såsom terapeutisk endoskopi och kirurgi. Patientunderlaget motiverar 3–4 sådana team/centrum i vårt land.

**Tabell 1.** Utredningsgång och handläggning vid kronisk pankreatit.

Mål, åtgärd	Konsekvens
1. Ställ diagnosen (Figur 1)	Uteslut differentialdiagnoser, speciellt cancer!
2. Bestäm etiologi (alkohol, hereditär, pancreas divisum etc)	Ta bort eller behandla etiologiska faktorer, bedöm förlopp/prognos
3. Diagnostisera/uteslut lokala komplikationer (strikturer, konkrement, pseudocystor, potentiella smärtorsaker etc)	Bedöm indikationer för kirurgisk/interventionell behandling
4. Bedöm graden av exo- och endokrin funktionsnedsättning	Bestäm typ av konservativ behandling

handläggning av patienter med akut pankreatit (2000;97:2216-23) och pankreascancer (2002;99:1676-85).

### Epidemiologi och etiologi

Kronisk pankreatit är en ovanlig sjukdom med incidenssiffror i ungefär samma storleksordning som ulcerös kolit, dvs mellan 3 och 8 per 100 000 invånare och år baserat på beräkningar från Danmark, Mexiko, USA och Tjeckien.

Alkoholöverkonsumtion är den dominerande etiologiska faktorn i västvärlden (50–80 procent), men sambandet är inte lika starkt som t ex mellan alkohol och levercirros. Alkohol förefaller ej heller vara en oberoende etiologisk faktor för kronisk pankreatit utan snarare en samverkande faktor hos personer som av annan anledning är känsliga för att utveckla sjukdomen. Bara 10 procent av dem med kraftig överkonsumtion av alkohol får pankreaspåverkan, och ingen tydlig tröskel för omfattningen av alkoholintaget föreligger. Sannolikt finns en betydande variation i känslighet för alkohol.

Risken för att drabbas av kronisk pankreatit är 7–17 gånger högre för rökare än för icke-rökare. Rökning anses dessutom påverka utvecklingen av alkoholassocierad kronisk pankreatit, något som däremot inte är fallet vid alkoholinducerad leverskada.

En särskild och sällsynt typ av familjär eller hereditär pankreatit finns beskriven. Den startar i barndomen med recidiverande buksmärtor (pankreatitattacker). För diagnosen krävs att minst en förstegradssläkting har sjukdomen. Uttalad pankreasfibros och multipla konkrement i gångarna ses i regel, och det finns en 150 gånger ökad oddskvot för att utveckla cancer i bukspottkörteln.

Sjukdomen ärvs med autosomal dominans men med varierande penetrans. Omkring 80 procent av bärarna visar tecken på pankreatit. En mutation i kromosom 7 i genen som kodar för katodalt trypsin beskrevs nyligen. Det har föreslagits att mutationen leder till minskad autoinaktivering av trypsin, vilket ger trypsinöverskott i den sk trypsin–trypsinhämmande balansen och risk för utveckling av pankreatit.

Ytterligare en mutation som ger ökad risk att utveckla kronisk pankreatit har påvisats. Den är lokaliserad till den sk SPINK 1 (serine protease inhibitor Kazal typ 1)-genen. SPINK 1 är en specifik trypsinhämmare i bukspottkörteln, och den anses ha till uppgift att förhindra tidig autoaktivering av trypsin i körtelvävnaden och därmed förebygga pankreatit. Den har tidigare också kallats »pancreatic specific trypsin inhibitor (PSTI)«.

Mutationer i SPINK 1-genen skiljer sig avsevärt från de tidigare beskrivna trypsinmutationerna genom att de är förvånansvärt vanliga i populationen (omkring 1 procent). Vidare är de mycket svagt sjukdomskorrelerade såtillvida att endast omkring 1 procent av bärarna riskerar att insjukna i pankrea-

### II Fakta 1

#### Gradering av rekommendationerna

Övervägandena vilar på:

Ia. Metaanalys av randomiserade, kontrollerade studier.

Ib. Randomiserad, kontrollerad studie.

IIa. Välgjord kontrollerad studie utan randomisering.

IIb. Annan typ av välgjord kvasiexperimentell studie.

III. Välgjorda icke-experimentella deskriptiva studier, t ex jämförande studier, korrelationsstudier och fallbeskrivningar.

IV. Expertkommittéutlåtanden eller uppfattningar framförda av respekterade auktoriteter.

Gradering:

Grad A: Ia, Ib

Grad B: IIa, IIb, III

Grad C: IV

tit. Hypotesen är att mutationerna i denna gen leder till minskad trypsinhämmande effekt och ökad risk för prematur aktivering av trypsinogen. SPINK 1-mutationer är dock inte tillräckligt »starka« för att resultera i ett autosomalt dominant ärftlighetsmönster. Det krävs alltid andra samverkande etiologiska faktorer för att sjukdom ska utvecklas. Dessa mutationer är snarare sjukdomsmodifierande än direkt sjukdomsframkallande.

I tidiga studier av patienter med idiopatisk kronisk pankreatit uppgavs frekvensen av SPINK 1-mutationen till omkring 25 procent, dvs 25 gånger vanligare än i normalpopulationen. I en mycket färsk undersökning av patienter med »tropical chronic pancreatitis« i Bangladesh hade 55 procent av dessa patienter en SPINK 1-mutation. Det finns ännu inga undersökningar som visar hur hög frekvensen av denna typ av mutation är vid alkoholrelaterad kronisk pankreatit.

I alla kliniska material finns fall där man inte kunnat påvisa någon säker etiologi. Andelen sådana idiopatiska fall minskar dock med den ökande kunskapen om såväl genetiska faktorer som omgivningsfaktorer. Gallstenssjukdomen räknas ej längre som en orsak till kronisk pankreatit.

*Sammanfattningsvis* [1, 2] motsvarar incidensen av kronisk pankreatit den som ses vid t ex ulcerös kolit. Alkoholöverkonsumtion är den vanligaste orsaken men är ingen oberoende riskfaktor utan snarare en samverkande faktor. Rökning och genetiska faktorer blir alltmer uppmärksammade som möjliga bidragande orsaker (Grad B, se Fakta 1).

### Diagnostik – symtom och laborietest

Det dominerande symtomet är buksmärtor. Den är lokaliserad till epigastriet, oftast centralt, men kan också finnas till såväl höger som vänster och ibland stråla ut i ryggen. Smärtan utlöses eller förvärras inte sällan av födointag och uppfattas av patienter som »borrande« och djupt belägen. Den beskrivs alltifrån lätt till outhärdlig och kommer hos en del i kortare eller längre intervaller, hos andra mer eller mindre konstant. Den yrkesmässiga och sociala situationen påverkas hos de flesta negativt av smärtan. Hos cirka 5–10 procent av patienterna ger sjukdomen dock aldrig upphov till smärta.

Nedsättningen av den exokrina funktionen leder till maldigestion. Från klinisk synpunkt är bristen på fettspjälkande enzymer i tarmen viktigast. Steatorré ses dock först sent i

**Tabell II.** Gradering av förändringar i pankreasgången enligt Cambridge-klassifikationen [7].

Kategori	Pankreatogram
Normal	Normal huvudgång och normala sidogrenar
Tveksam	Normal huvudgång, <3 onormala sidogångar
Lätt	Normal huvudgång, ≥3 onormala sidogångar
Måttlig	Onormal huvudgång, ≥3 onormala sidogångar
Svår	Som vid kategorin måttlig och en eller flera av följande: – kavitet >10 mm – fyllnadsdefekter eller stenar i gången – uttalad oregelbundenhet – dilatation >10 mm eller obstruktion av huvudgången

sjukdomsförloppet eftersom pankreas har stor reservkapacitet. Patologisk ökning av fett i feces uppträder t ex inte förrän lipassekretionen minskat med cirka 90 procent.

Viktnedgång är vanligt och förklaras till en del av mal-digestion men beror, åtminstone i tidiga stadier, mest på att patienterna drar sig för att äta av rädsla för att förvärra smärtorna.

Diabetes är en allvarlig komplikation till kronisk pankreatit. Efter 10 år har cirka 50 procent fått sjukdomen; hälften av dem behöver insulin. Efter 25 år har 80 procent drabbats. Eftersom patienten inte bara har brist på insulin utan även glukagon finns en ökad känslighet för exogent tillfört insulin med varierande blodsockervärden och hypoglykemitendens som följd. Metabol kontroll är ej sällan svår att uppnå, medan å andra sidan risken för ketoacidosis och diabeteskoma är liten.

Hos de flesta ställs diagnosen kronisk pankreatit i 35–40-årsåldern. Sjukdomen har relativt hög dödlighet, och hälften av patienterna är döda inom 15–20 år. Bidragande orsaker är också rökning och alkoholmissbruk.

Det finns inga specifika laborietest för diagnosen kronisk pankreatit. Flera olika pankreaszymer kan dock bestämmas i blodet. I kliniken används framför allt pankreas-specifikt amylas och lipas. Subnormala värden talar för pankreasinsufficiens, men metodens sensitivitet är mycket låg (cirka 30 procent).

En del pankreaszymer, t ex kymotrypsin och elastas, klarar transporten genom mag-tarmkanalen utan att brytas ner och kan mätas i feces. Låga värden föreligger vid svår pankreasinsufficiens men oftast inte vid lätt till medelsvår, varför sensitiviteten är låg och den kliniska nyttan begränsad.

Indirekta pankreasfunktionstest bygger på bestämning av spjälkningsprodukter i blod eller urin från testsubstanser som normalt digererar av pankreaszymer i tarmen. Exempel är NBT-PABA (N-bensoyl-L-tyrosyl-para-aminobensoesyra)- och pankreolauryltesten. De har hög känslighet vid avancerad kronisk pankreatit men fångar mindre ofta upp de tidiga stadierna.

Direkta pankreasfunktionstest mäter halten av pankreaszymer och/eller bikarbonat i duodenal aspirat efter intravenös stimulering med sekretin och/eller kolekystokinin (CCK) eller måltidsstimulering (Lundhs test). Sekretin-CCK-testet anses vara »the gold standard« och har bättre sensitivitet och specificitet (cirka 80 procent för båda) för diagnosen kronisk pankreatit än övriga funktionstest. Med utvecklingen av de bildgivande diagnostiska metoderna (se nedan) har funktionstesten förlorat i betydelse och används ej längre rutinmässigt. Däremot har de fortfarande en plats i klinisk pankreasforskning.

Bestämning av fettutsöndringen i feces, i regel med tre dagars avföringssamling med extra fettillskott i kosten, har traditionellt använts i malabsorptionsdiagnostiken. Numera ut-

förs detta endast på få kliniker. Mycket hög fettmängd i feces kan påvisas hos dem med avancerad pankreassjukdom, men vid måttlig pankreasskada är utfallet normalt eller endast lätt patologiskt.

**Sammanfattningsvis** [3, 4] är symtombilden vid manifest kronisk pankreatit typisk med buksmärtor, viktnedgång, steatorré och/eller diabetes hos patient med hög alkoholkonsumtion. Initialt är den däremot mer okarakteristisk. S-pankreasamylas alternativt S-lipas är de enda blodprov som kan övervägas i diagnostiken av sjukdomen. Funktionstest har ej längre någon plats i den rutinmässiga diagnostiska arsenalen (Grad B).

## Bilddiagnostik

Valet av bilddiagnostisk metod är beroende på lokala resurser samt lokal erfarenhet och kompetens. Det mest vedertagna sättet att diagnostisera kronisk pankreatit är att påvisa förändringar i pankreasgången enligt Cambridge-klassifikationen (Tabell II). Eftersom sjukdomen också medför parenkymförändringar utnyttjas i det diagnostiska arbetet i regel en kombination av olika metoder för att framställa både gångsystem och körtelvävnad.

Transabdominellt ultraljud är förstahandsmetod vid utredning av misstänkt pankreascancer men har ej samma träffsäkerhet vid kronisk pankreatit. Tidiga förändringar i gångsystem och parenkym är oftast inte påvisbara, och huvudgången ses i högst hälften av fallen i oselekterade material. En annan nackdel med metoden är att den i viss mån är patient- och undersökarberoende. För att kunna bedöma tillkomst, progress eller regress av förändringar är bilddokumentation som ger möjlighet att jämföra med tidigare undersökning nödvändig. Ultraljudsmetoden har begränsade sådana möjligheter, vilket försvårar eftergranskning.

Med multidetektor-dator-tomografi (MDDT), som ger tunnare snitt och snabbare undersökningar, kan tidiga förändringar påvisas i bukspottkörteln. Bildtagning görs såväl utan som med intravenös kontrast och i både artär- och venfas. Dator-tomografi (DT) utan kontrastinjektion är bättre än sedvanlig buköversikt för att upptäcka förkalkningar vid kronisk pankreatit. Multifas spiral-DT har på de flesta svenska sjukhus ersatt konventionell DT, vilket över huvud taget inneburit en kvalitetsförbättring. Undersökningen är relativt patientoberoende och har hög spatiell upplösning.

Nyare magnetisk resonanstomografi (MRT)-sekvenser ger högre upplösning, kortare ackquisitionstider och stor undersökningsvolym där hela övre buken kan undersökas under ett enda andningsuppehåll. MRT ger möjlighet att vid en och samma undersökning studera parenkym, gångsystem, kärl och i viss mån exokrin funktion med icke-invasiv teknik.

MRT-fynd vid kronisk pankreatit omfattar signalförändringar, körtelatrofi, gångförändringar och pseudocystor. Magnetisk resonanskolangiopankreatografi (MRCP) har idag ersatt endoskopisk kolangiopankreatografi (ERCP) i utredningen av kronisk pankreatit. Även om ERCP fortfarande är bättre vid bedömning av tidiga gångförändringar är den numera förbehållen patienter där samtidig terapeutisk åtgärd, t ex gallvägsdränage, kan bli aktuell.

Dynamisk MRCP innebär att undersökningen kombineras med intravenös sekretintillförsel, varefter förändring av gångvidden studeras. Normalt sker en dilatation efter hormonstimulering, men gångarna blir allt stelare ju mer pankreatiten fortskrider. Metoden ger en grov uppfattning om pankreasfunktionen, och sensitiviteten för diagnosen kronisk pankreatit har visats öka från 77 procent till 89 procent om sekretinstimulering används vid MRCP.

MRT med tredimensionella sekvenser och kontrast intra-

## II Fakta 2

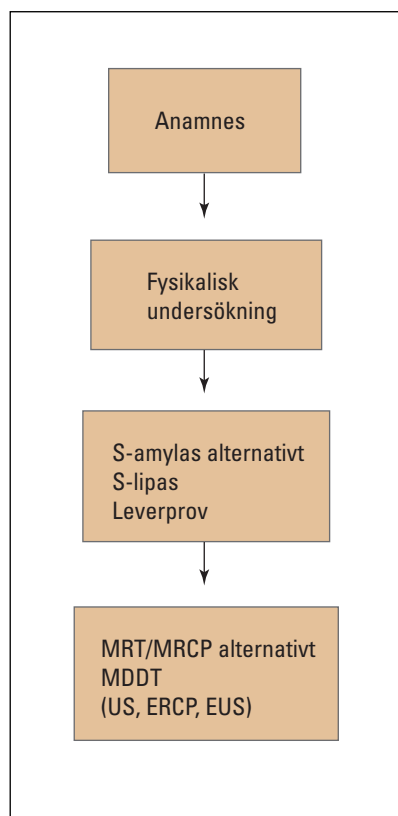
### Tänkbara smärtorsaker

- Ökat gång-/parenkymtryck
- Pankreatitneurit
- Fokal inflammation/nekros/abscess
- Expanderande pseudocysta
- Gallgångsstenos
- Duodenalstenos

## II Fakta 3

### Olika steg vid smärtanalys

- Smärtmekanismer
- Smärtans karaktär och intensitet, smärtdagbok
- Opioidtest
- Psykosocial funktionsgrad
- Aktivitetsgrad och livskvalitet
- Prognos



**Figur 1.** Diagnostik vid kronisk pankreatit. (MRT = magnetisk resonanstomografi, MRCP = magnetisk resonanskolangiopankreatografi, MDDT = multidetektor-datortomografi, US = ultraljud, ERCP = endoskopisk kolangiopankreatografi, EUS = endoskopiskt ultraljud.)

venöst ökar möjligheterna att påvisa och beskriva solida förändringar i pankreas och därmed differentiera mellan pankreatit och cancer. Detta är dock fortfarande ett betydande kliniskt problem. Explorativ laparotomi bör alltid göras om malignitetsmisstanke kvarstår efter det att utredningen i övrigt avslutats.

Endoskopiskt ultraljud (EUS) har i en del studier visats ha mycket hög sensitivitet (100 procent) för tidiga förändringar vid kronisk pankreatit. Det tycks dock föreligga en stor variation mellan olika undersökare. Metoden är endast tillgänglig på ett par ställen i landet, och inlärningskurvan är mycket lång.

**Sammanfattningsvis** [5-7] rekommenderas MRT med samtidig MRCP och om möjligt tredimensionell MRT med intravenös kontrast som förstahandsmetod på de ställen där den finns tillgänglig. I andra hand föreslås MDDT eller tvåfas spiral-DT i kombination med MRCP. Om MRCP inte ger tillräcklig information eller om terapeutisk åtgärd, t ex gallvägs- eller pankreasgångsstenning eller stenextraktion, är indicerad görs ERCP. På grund av sin låga sensitivitet kan transabdominell ultraljudsundersökning inte rekommenderas för rutinbruk och inte heller EUS, som har alltför låg tillgänglighet. Utredningsgången (Figur 1) måste planeras efter lokala förutsättningar avseende utrustning och kompetens (Grad B).

### Behandling av smärta

Genesen till smärta vid kronisk pankreatit anges vara multifaktoriell (Fakta 2), vilket kan förklara varför inte alla patienter är hjälpta av samma typ av behandling. Smärtbedömningen hos den enskilde patienten bör beakta både nociceptiva och neurogena komponenter. Depression och psykologiska faktorer kan dessutom påverka upplevelsen av smärta hos kroniska smärtpatienter. Bedömning av smärtan vid kronisk pankreatit är därför mycket komplex och försvåras ytterligare av att det saknas korrelation mellan morfologiska fynd vid bild-

diagnostik, operation eller mikroskopi och förekomst och intensitet av smärta.

För att uppnå bästa möjliga resultat bör ett team bestående av kirurg, gastroenterolog, endoskopist, röntgenolog och anestesilog med specialkunnskap inom smärtbehandling finnas vid centrum som handlägger patienter med kronisk pankreatit. Dessutom är det önskvärt att alkoholläkare och/eller psykiater vid behov knyts till teamet.

**Läkemedel.** Vid lättare eller medelsvåra smärtor har ofta icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) effekt. Hos patienter med anamnes för ulkussjukdomen kan selektiva COX-2-hämmare prövas. De kan, liksom NSAID-preparaten, vid behov kombineras med paracetamol.

Peroral tillförsel av pankreaszymer bör prövas redan i de tidiga stadierna. Teorin bakom är att behandlingen via en trypsinutlöst återkopplingsmekanism dämpar stimuleringen av bukspottkörteln från tarmen och därmed gång-/parenkymtrycket, som är förhöjt vid smärtsam pankreatit (Fakta 2). Smärtlindring kan enligt prospektiva, randomiserade studier uppnås hos cirka hälften av patienterna. Preparatet ges i dubbel rekommenderad dos tre gånger dagligen i samband med måltid under en tremånadersperiod. Om ingen smärtlindring då registrerats avbryts behandlingen, såvida den inte är indicerad på grund av maldigestion (se nedan).

Innan behandling med farmaka av morfintyp initieras bör strukturerad smärtanalys (Fakta 3) och bedömning av risken att utveckla biverkningar och narkotikaberoende genomföras. Opioidtestet som ingår i analysen innebär att den smärtstillande effekten mäts med visuell analog skala (VAS) efter »blind« tillförsel av aktiv respektive icke-aktiv substans. För testet anses gälla att det prediktiva värdet av negativ utfall (liten analgetisk effekt) är relativt stort, medan det vid positivt utfall är mindre. När opioidbehandling startas är det lämpligt att Läkemedelsverkets riktlinjer ([www.mpa.se](http://www.mpa.se)) tillämpas. Dessa innebär bl a att en läkare är huvudansvarig för patient-



ten, att tabletter med långsam frisättning används, att patienten informeras skriftligt och muntligt om riskerna med behandlingen och att patientens aktivitets- och funktionsgrad liksom livskvalitet följs noggrant. Allmänt kan sägas att det saknas egentlig evidens för opioidbehandling vid icke-maligna visceral smärta.

Som ovan nämnts kan depression påverka upplevelsen av smärta vid kroniska tillstånd. Psykiaterbedömning bör därför göras, om patienten uppvisar sådana tecken, med tanke på eventuellt behov av antidepressiv terapi.

**Endoskopi.** Endoskopisk smärtbehandling syftar liksom enzymterapi till att sänka gång-/parenkymtrycket [1]. Detta åstadkoms genom att en tryckavlastande endoprotec placeras i pankreas' huvudgång. Även om det finns studier med konsekutiva serier av patienter som stödjer metodens smärtlindrande förmåga saknas fortfarande underlag från randomiserade, kontrollerade undersökningar som jämför stentbehandling med kirurgiska, medicinska eller sociala åtgärder.

Bäst effekt med signifikant smärtlindring rapporteras hos patienter med dominant striktur i huvudgången och proximal dilatation, medan resultaten i övriga fall med smärtsyndrom är sämre, och reducerad diameter/trycksänkning av huvudgången har inte alltid visat sig medföra lägre smärtnivå. Metoden har få och oftast milda komplikationer. I regel krävs upprepade behandlingar, eftersom stentar ofta ockluderar efter 3–6 månader, och många av patienterna blir på sikt föremål för kirurgi. Hos patienter där gångavlastande operation (pankreatojejunostomi) övervägs kan diagnostisk endoskopisk stentinläggning göras preoperativt för att ge en uppfattning om huruvida trycksänkning i det aktuella fallet leder till smärtlindring.

Den endoskopiska tekniken kräver stor erfarenhet hos operatören för att uppnå avsett resultat med så liten komplikationsrisk som möjligt. Därför bör dessa patienter bedömas och åtgärdas av särskilda multidisciplinära team (se ovan).

Stentinläggning kan kombineras med extrakorporal stötvågsbehandling (ESVL) för att göra huvudgången stenfri. Det finns konsekutiva serier i vilka det rapporteras signifikant smärtlindring hos patienter som blivit helt eller delvis stenfria efter sådan behandling, men andra liknande studier motsäger dessa resultat. Metoden kan övervägas i noggrant utvalda fall. Endoskopisk litotripsi med laser eller elektrohydraulik är numera också möjlig, men teknikerna är ännu otillräckligt värderade.

**Kirurgi.** Målet för kirurgisk behandling är dels att ge smärtlindring, dels att motverka eller minska frekvensen av exacerbationer. Valet av operationsmetod baseras å ena sidan på de morfologiska förändringar som föreligger vid bildiagnostiken och å andra sidan på en strävan att spara så mycket pankreasparenkym som möjligt för att minska risken för ytterligare postoperativ försämring av exo- och endokrin pankreasfunktion. Dessa överväganden är svåra och förutsätter bred kompetens inom detta specifika område, varför alla patienter bör bedömas av ett multidisciplinärt behandlingsteam enligt ovan. Eftersom ett samband dessutom påvisats mellan antalet pankreasoperationer som görs vid ett sjukhus och resultatet av ingreppet är det av vikt att patienterna koncentreras till ett begränsat antal enheter (team) för bedömning och operation. Baserat på erfarenheter från England torde 3–4 pankreascentrum motsvara behovet i vårt land.

Viktigt är att patienten i förekommande fall accepterat behandling mot sitt alkoholmissbruk och att han/hon vid operationstillfället bör ha varit alkoholfri minst 6 månader.

Som nämnts görs tryckavlastning med longitudinell pankreatojejunostomi då huvudgången öppnas fram till på en

sträcka av 8–12 cm. En jejunumslynga sys därefter sida-till-sida mot den öppnade gången. Ingreppet kan utvidgas genom att vävnad centralt i pankreashuvudet resekeras innan anastomosen anläggs (Freys operation) Vid avlastande operation får 70–80 procent smärtlindring. Rapporterad postoperativ mortalitet och komplikationsfrekvens är mycket låg.

Hos patienter med förstorat pankreashuvud kan pankreatoduodenektomi (Whipples operation) med eller utan sparande av pylorus väljas. En ny metod att avlägsna pankreashuvudet med bibehållen magsäck och tolvfingertarm har introducerats (Begers operation). Smärtlindring uppnås i 80–90 procent av fallen med båda metoderna. I erfarna händer är postoperativ mortalitet och morbiditet låg. Livskvaliteten har studerats med moderna utvärderingsmetoder, och signifikant förbättring har uppnåtts oavsett metod.

Vänstersidig pankreasresektion kan övervägas hos noggrant utvalda patienter där de inflammatoriska förändringarna är mest framträdande i corpus-cauda. Smärtlindring ses dock endast i 40–50 procent av fallen i oselektade material. Komplikationsrisken rapporteras låg.

Olika kirurgiska nervavskärningsingrepp har lanserats genom åren. Resultaten har dock inte motsvarat förväntningarna. Nyligen introducerades torakoskopisk splanknikusektomi. De initiala resultaten tycks lovande men behöver konfirmeras i flera och större studier. Perkutan celiakusblockad med fenol eller alkohol har god smärteffekt vid pankreas cancer, men liknande resultat har inte noterats vid kronisk pankreatit.

Det finns inga randomiserade, kontrollerade studier som jämför kirurgisk behandling av smärtan med vare sig medikamentell, endoskopisk eller ingen behandling alls. En omfattande erfarenhet talar dock för att kirurgi har effekt hos åtminstone en del av patienterna. Eftersom mellan 10 och 50 procent inte blir smärtlindrade och eftersom operationerna är förknippade med mortalitet, om än låg, och morbiditet på såväl kort som lång sikt måste indikationerna för kirurgi vara strikta. Operation bör därför endast övervägas hos dem som inte blivit hjälpta av andra mindre invasiva och riskfyllda behandlingsalternativ. Dock är det önskvärt att kirurgin görs innan patienten blivit opiatberoende.

**Sammanfattningsvis** [8-15] rekommenderas att smärtbehandlingen börjar med NSAID-preparat med eller utan tillägg av paracetamol. Oral behandling med pankreasenzymer bör prövas tidigt. Endoskopisk stenting av pankreasgången för tryckavlastning kan göras i selekterade fall och kan kombineras med ESLV. Kirurgisk behandling syftar till sänkning av gång-/parenkymtrycket, avlägsnande av inflammatorisk vävnad eller nervavskärning. Operation rekommenderas inte innan andra mindre invasiva alternativ prövats utan framgång men bör göras innan patienten är opiatberoende. Dessutom krävs att patienten i förekommande fall accepterat behandling för sitt alkoholmissbruk. Eftersom handläggningen av patienter med kronisk pankreatit är mycket komplex och diversifierad rekommenderas att särskilda multidisciplinära behandlingsteam ansvarar för bedömning och åtgärder inklusive operation. Patientunderlaget motiverar 3–4 sådana team/centrum i vårt land (Grad A).

### Alkoholmissbruk

Alkohol är inte bara en viktig predisponerande faktor för utveckling av kronisk pankreatit utan också avgörande för prognosen. Med tanke på att det krävs en tämligen lång tids regelbundet alkoholintag är det rimligt att anta att de flesta patienter med alkoholpankreatit har ett etablerat missbruk med beroendebild. Behandlaren måste därför ha goda kunskaper inom missbruksområdet, bl a för att kunna ta en adekvat

**ANNONS**

anamnes och dra rätt slutsatser. En trovärdig anamnes är således viktig för bedömning av alkoholsituationen och den eventuella fortsatta behandlingsstrategin.

Ett bra sätt att få en god uppfattning om den totala och regelbundna konsumtionen är att använda den i USA utvecklade metoden »time-line-follow-back«, dvs intervjuaren ställer de enkla frågorna »när drack du alkohol senast?« och »hur mycket blev det?«. Med dessa två frågor som utgångspunkt följer man konsumtionsmönstret 2–3 månader bakåt i tiden. Ett mycket bra hjälpmedel är WHO:s frågeformulär AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), som med tio frågor ringar in risk- och högkonsumtion. Diagnosen ställs sedan med hjälp av den internationella sjukdomsklassifikationen ICD eller den specifika psykiatriska DSM-IV-manualen.

De båda laboratorieproven gammaglutamyltransferas (GGT) och »carbohydrate deficient transferrin« (CDT) är goda komplement till anamnesen. Det finns ingen korrelation mellan de båda markörerna, varför de representerar olika typer av alkoholpåverkan. CDT speglar en kortvarig och relativt hög alkoholkonsumtion, medan GGT ger utslag efter en längre och inte nödvändigtvis hög konsumtion.

Från alkoholsynpunkt finns endast ett råd: total avhållsamhet. Efter en längre tids regelbunden alkoholkonsumtion kan svår akut abstinens följa ett alkoholstopp. Patienten kan under de 3–4 första dygnet utveckla allt från lindrigare tremor och svettningar till såväl kramper som psykos (delirium tremens). Därtill kommer den neurocelltoxicitet som glutamatsystemet orsakar i samband med den exciterande »explosion« som akut abstinens innebär.

Den akuta behandlingen är främst symtomatisk och bör vara »aggressiv« för att dämpa det enzymatiska CNS-pådraget och om möjligt förhindra den celldöd som tillståndet leder till. Kramputveckling ska förhindras och patienten komma till ro och sömn. En viktig del i denna fas är också vitamsubstition, främst beträffande folsyra och tiamin. Den farmakologiska forskningen kring den akuta abstinensen är förvånansvärt liten, varför evidensbaserad behandling i stort saknas.

Som hjälp att vidmakthålla nykterheten används sedan lång tid disulfiram, som i kombination med psykosocial behandling och tablettintag under övervakning fortfarande fungerar tillfredsställande. Det finns också hållpunkter för att de nyare preparaten akamprosot och naltrexon har effekt – det sistnämnda dock endast i kombination med psykosocial intervention. Som exempel på psykosocial intervention kan nämnas kognitiv beteendeterapi och AA (anonyma alkoholister) möten (Grad B).

## Malnutrition

Malnutrition är vanligt vid kronisk pankreatit och har flera orsaker. Både rädslan för måltidsutlöst smärta och alkoholism i sig minskar matintaget, känslan av illamående ger anorexi, och den exokrina funktionsnedsättningen leder till maldigestion. Som nämnts ovan har pankreas stor reservkapacitet, varför största delen (90 procent) av den enzymsekretoriska kapaciteten har försvunnit när tecken på maldigestion uppträder. Lipasbristen är kliniskt viktigare än bristen på protein och kolhydratspjälkande enzym. Därför är det väsentligt att substitutionspreparaten har högt lipasinnehåll och att de har en utformning som skyddar enzymet från att brytas ner av syran i ventrikeln. Bäst effekt har sk enteric coated-preparat i mikrosfärform, som ges i samband med måltid tre gånger dagligen. Enzymbehandling bör påbörjas om fett i feces överstiger 15 g per dag, om patienten fortsätter att förlora vikt och/eller besväras av diarré, meteorism eller dyspepsi. Behandlingen medför hos de flesta patienter en signifikant sänkning av fett i feces men nästan aldrig en normalisering. Trots detta ses

i regel en klar symtomförbättring med regelbunden tarmtömning och viktuppgång.

Utöver enzymbehandling rekommenderas patienter med steatorré fettreducerad kost. Om symtom på malabsorption ändå kvarstår bör tillägg av H<sub>2</sub>-blockerare eller protonpumpshämmare göras i ett försök att reducera saltsyrans nedbrytning av lipas.

Långvarig pankreasinsufficiens kan leda till brist på de fettlösliga vitaminerna A, D, E och K. De vanligaste tecknen på detta är nattblindhet (vitamin A) och osteomalaci (vitamin D). Av oklar anledning ses relativt ofta sänkta plasmanivåer av vitamin B<sub>12</sub>. Adekvat behandling med pankreasenzymer ökar absorptionen av de fettlösliga vitaminerna. Trots detta behövs ibland extra vitamintillskott.

**Sammanfattningsvis** [16, 17] finns flera orsaker till malnutrition vid kronisk pankreatit, även om exokrin insufficiens och lipasbrist är den viktigaste. Oral behandling med pankreasenzymer är effektiv hos de flesta. »Enteric coated« mikrosfärpreparat ger bäst resultat. Långvarig lipasbrist kan leda till brist på fettlösliga vitaminer (A, D, E, K), något som ibland kräver vitamintillskott utöver enzymbehandling (Grad A).

## Diabetes

Insulinbehandling behövs oftast utöver dietregim hos pankreatitpatienter som utvecklat diabetes. Som nämnts ovan gör bristen på glukagon patienterna onormalt känsliga för insulintillförsel. För att minska risken för svåra hypoglykemiattacker kan HbA<sub>1c</sub>-värden på 7–8 procent accepteras. Orala anti-diabetika, såsom sulfonylurea och biguanider, är i regel inte effektiva på grund av den reducerade betacellmassan och samtidiga leverpåverkan. Eftersom mikrovaskulära komplikationer förefaller ha samma frekvens som vid andra former av diabetes rekommenderas sedvanligt behandlings- och uppföljningsprogram [18] (Grad B).

## Lokala komplikationer

Pseudocystor vid kronisk pankreatit är av retentionstyp och utgår således från en pankreasgång. Behandlingen vid symptomgivande cystor är endoskopisk eller kirurgisk. Perkutant dränage medför hög recidivfrekvens och rekommenderas inte. Endoskopiskt dränage är framgångsrikt i tre fjärdedelar av fallen. Förutom blödning som kan uppstå vid kateterinläggningen är komplikationerna milda och få. Vid multipla cystor och lång duration minskar sannolikheten för lyckat endoskopiskt resultat. Risken att cystisk pankreastumör föreligger bör alltid övervägas i atypiska fall.

Symtomgivande gallvägsstenos behandlas endoskopiskt eller kirurgiskt. Eftersom tre fjärdedelar av stenoserna helt eller delvis går i regress inom en treårsperiod nyttjas i första hand endoskopiskt dränage, förutsatt att cancer inte misstänks. Nästan alla stentinläggningar lyckas i erfarna händer, och komplikationsfrekvensen är låg. Stentarna bör bytas profylaktiskt (okklusion med kolangitrisk), och för att minska nackdelen med upprepade stentbyten (var 3:e till 4:e månad) kan metallstent (Wallstent) övervägas i fall där behovet bedöms vara permanent.

Kompression av duodenum är en ovanlig komplikation som i första hand behandlas kirurgiskt. Endoskopiskt placerade expanderbara stentar har utvecklats även för duodenalstenoser, och lovande resultat har rapporterats liksom för laparoskopisk gastroenteroanastomos (GE). Metoderna är dock inte färdiga för kliniskt rutinbruk.

Hos patient där smärtindikation för kirurgisk åtgärd (se ovan) finns stärks skälen att välja resektion om gallvägs- och/eller duodenalstenos samtidigt föreligger.

I sällsynta fall kan en dilaterad perifer pankreasgång rup-

turera och ge upphov till fistelbildning. Kliniskt visar detta sig genom s k pankreasascites om ruptur sker ut i bukhålan eller genom massiv pleurautgjutning om fisteln letar sig retroperitonealt upp i torax. Behandlingen är i första hand parenteral nutrition och födo- och vätskekarrens. Somatostatintillförsel kan eventuellt prövas liksom endoskopisk stent i huvudgången. Om denna regim inte har effekt inom 4 till 6 veckor är kirurgi indicerad. Lika sällsynt är att ett blodkärl, oftast arteria lienalis, eroderar omgivande inflammatorisk vävnad och att en fistel bildas mellan artären och en perifer gång, varvid ett pseudoaneurysm bildas och blödning sker in i gångsystemet (hemosuccus pancreaticus). Symtombilden utmärks förutom av gastrointestinal blödning av smärtattacker och amylasstegring när blodkoagel täpper till pankreasgången. I första hand prövas arteriografisk embolisering av tillförande artär. Om detta inte lyckas krävs operativ åtgärd [19, 20] (Grad B).

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

1. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120:682-707 (IV).
2. Schneider A, Sumen A, Livio R, Barmada MM, Beglinger C, Parvin S, et al. SPINK 1/PSTA mutations are associated with tropical pancreatitis and type II diabetes mellitus in Bangladesh. *Gastroenterology* 2002;123:1026-30 (III).
3. Amman RV. The natural history of alcoholic chronic pancreatitis. *Intern Med* 2001;40:368-75 (III).
4. Pezzilli R, Talamini G, Gullo L. Behaviour of serum pancreatic enzymes in chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2000;32:233-7 (III).
5. Elmas N. The role of diagnostic radiology in pancreatitis. *Eur J Radiol* 2001;38(2):120-32 (IV).
6. Matos C, Cappeliez O, Winant C, Coppens E, Deviere J, Metens T. MR imaging of the pancreas: a pictorial tour. *Radiographics* 2002;22(1):E2 (IV).
7. Axon ATR, Classen M, Cotton PB, Cremer M, Freeny PC, Lees WR. Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. *Gut* 1984;25:1107-12 (IV).
8. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzymal preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983;28(2):97-102 (Ib).
9. Dertwinkel R, Strumpf M, Willweber-Strumpf A, Bading B, Tryba M. Intravenous testing of opioid sensibility in patients with chronic non-cancer pain and consecutive oral adjustment of pain medication. *Br J Anaesth* 1998;80(suppl 1):70 (IIa).
10. Ponchon T, Bory RM, Hedelius F, Roubein LD, Paliard P, Napleon B, et al. Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol. *Gastrointest Endosc* 1995;42:452-6 (IIa).
11. Brand B, Kahl M, Sidhu S, Nam VC, Sriram PVJ, Jaecle S, et al. Prospective evaluation of morphology, function and quality of life after extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic treatment of chronic calcified pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3428-38 (IIa).
12. Beger HG, Schlosser W, Friess HM, Büchler MW. Duodenum-preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease. A single-center 26-year experience. *Ann Surg* 1999;230:512-23 (III).
13. Klempa I, Spatny M, Meuzel J, Baca I, Nusteda R, Stockmann F, et al. Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving resection of the pancreas versus Whipple's operation. *Chirurg* 1995;66:350-9 (Ib).
14. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Knoefel WT, Broelsch CE. Extended drainage versus resection in surgery for pancreatitis: a prospective, randomized trial comparing longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1998;228:771-9 (Ib).
15. Ihse I, Zoucas E, Gyllstedt E, Lillo-Gil R, Andrén-Sandberg Å. Bilateral thoracoscopic splanchnicectomy: effects on pancreatic pain and function. *Ann Surg* 1999;230:785-90 (IIa).
16. DiMagno EP, Go VLW, Summerskill WHJ. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973;288:813-5 (Iib).
17. Arendth T, Fölsch UR. Treatment of pancreatic exocrine dysfunction. In: Büchler MW, Friess H, Uhl W, Malfèrtheiner P, editors. *Chronic pancreatitis. Novel concepts in biology and therapy*. Berlin: Blackwell Publishing; 2002. p. 395-402 (IV).
18. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P, et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000;119:324-32 (III).
19. Warshaw AL, Rutledge PL. Cystic tumors mistaken for pancreatic pseudocysts. *Ann Surg* 1987;205:393-8 (III).
20. Eickhoff A, Jacobs R, Leonhardt A, Eickhoff JC, Riemann JF. Endoscopic stenting for common bile duct stenoses in chronic pancreatitis: results and impact on long-term outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1161-7 (III).

## SUMMARY

National guidelines for management of patients with chronic pancreatitis

**Ingemar Ihse, Roland Andersson, Nils Albiin, Anders Borgström, Åke Danielsson, Lars Erik Hammarström, Anders Kilander, Marianne Kristiansson, Johan Permert, Bengt Sternebring**

*Läkartidningen 2003;100:2518-25*

Chronic pancreatitis has an incidence of 3–8 new cases per 100 000 inhabitants and year. Alcohol is the most common cause. It is, however, not an independent risk factor but rather a co-factor. Smoking and genetic predisposition are increasingly regarded as causative factors. The diagnosis is today based mainly on history and findings at imaging tests. Pain treatment starts with NSAID-medication with or without paracetamol. Oral pancreatic enzyme therapy for pain should be tested early in the course. Endoscopic stent insertion into the main pancreatic duct can be used in selected cases. Operation is not recommended until other less invasive methods have been tested but should ideally be performed before addiction to opiates occurs. Oral enzyme supplementation is effective in the majority of cases with malnutrition. Most patients with chronic pancreatitis and diabetes need insulin treatment. Interdisciplinary specialist treatment teams should be established and take responsibility for diagnosis, assessment and interventional procedures (e.g. endoscopy, surgery). Due to the low incidence of the disease 3–4 such teams/centres seem appropriate in our country to allow a critical patient load.

*Correspondence: Ingemar Ihse, Department of Surgery, Universitetssjukhuset, SE-221 85 Lund, Sweden (ingemar.ihse@kir.lu.se)*