

# Diagnostik og behandling af kronisk pankreatitis

## Forfattere og korrespondance

Asbjørn Mohr Drewes (tovholder)  
Jens Brøndum Frøkjær  
Maiken Thyregod Jørgensen  
Filip Krag Knop  
Michael Bau Mortensen  
Camilla Nøjgaard  
Ove Schaffalitzky de Muckadell  
Søren Schou Olesen  
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](mailto:amd@rn.dk)

## Status

Første udkast	15.05.2014
Diskuteres på Hindsgavl	06.09.2014
Korrigeret udkast:	01.10.2014
Endelig guideline:	22.01.2015
Revideret	15.11.2019
Næste revisionsdato	15.11.2023

## Afgrænsning af emnet

Kronisk pankreatitis (KP) menes at være underdiagnosticeret og er 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. I det følgende redegøres for den evidensbaserede behandling, og hvor den ikke findes, er der angivet, hvad litteraturen anbefaler. 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 ultralydscanning (EUL) 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
- EUL kan med fordel benyttes til diagnostik af mildere grader af KP, specielt kombineret med MRCP. EUL vejledt biopsi er kun indiceret, såfremt man mistænker autoimmun pankreatitis eller cancer pankreatis. Biopsi af sidstnævnte i henhold til nationale kliniske retningslinjer ([dpcg.gicancer.dk](http://dpcg.gicancer.dk))

### Eksokrin insufficiens

- Lundh's måltidstest rekommanderes til bestemmelse af mild, moderat og svær eksokrin pankreasinsufficiens, men er kun tilgængelig få steder i Danmark
- Måling af fedt i fæces eller fækal elastase-1 rekommanderes til screening for moderat til svær eksokrin pankreasinsufficiens
- <sup>13</sup>C "mixed triglycerid breath-test" kan anvendes til bestemmelse af eksokrin pankreasinsufficiens i tilfælde hvor fæces elastase er i grænseområdet til patologisk
- Behandling med pankreaszymer er indiceret hos patienter med KP og eksokrin pankreasinsufficiens. Dosering er typisk 50.000 IE lipase under hovedmåltider og halv dosis til

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

- Protonpumpe hæmmere kan forsøges, hvis tilstanden ikke kan korrigeres ved enzytsubstitution alene
- Hvis patienten ved opfølgning udvikler tegn på malassimilation eller malnutrition 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 mikrovaskulære 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 af diabetes sekundært til KP 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, eGFR, ASAT, ALAT, thrombocytter, lipidfraktion, albumin, urin-albumin:kreatinin-ratio samt fundusfotografering og vurdering af fødder inkl. vurdering af følesans / vibrationssans (fx ved hjælp af biothesiometri)
- Patienter med sekundær diabetes udviser et reduceret glukagonrespons og derfor svækket glukosemodregulering, som kan forværres yderligere af alkoholindtag; medicinske 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 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 u hensigtsmæssige i behandlingen af diabetes sekundært til KP)

### **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 %). Spontan smertelindring eller ophør af smerter er sjælden.
- Smerter er associeret til en række komplikationer 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-steroid antiinflammatoriske midler bør generelt undgås pga. deres udtalte gastrointestinale bivirkninger
- Adjuverende analgetika (f.eks. tricykliske antidepressiva og gabapentinoider) anbefales hvis 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 shockbølgetripsis kan anvendes hos patienter med vanskeligt behandlelige smerter og plausible makroskopiske forandringer, som ikke kan kontrolleres tilfredsstillende på medicinsk behandling
- Symptombgivende røstenose af ductus choledochus behandles endoskopisk med anlæggelse af multiple plastikstents eller membrandækket selvekspanderende metalstent. 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 pankreasenzymmer 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-vitamniveauer jævnligt samt screene disse patienter for nedsat knogletæthed.

### *Neoplasi*

- Der er øget risiko for adenokarcinom i pankreas på ca 4 % årligt, men rutinemæssig screening anbefales kun ved patienter med høj risiko for udvikling af pankreas cancer som ved hereditær pankreatitis. Som screeningsmodalitet anbefales EUL med mulighed for biopsi.

### *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 samt 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 pankreas er dominerende. Der var også øget hyppighed af cerebrovasculær sygdom, kronisk lungesygdom, peptisk ulcus, diabetes, nyresygdom og frakturer (2). Behandling af KP kræver adgang til endoskopisk/kirurgisk ekspertise. Den eksokrine insufficiens med mangel på enzymer og nedsat bikarbonatsekretion 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 pankreaticus, 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. 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 pankreas 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 – diagnosen stilles ved en kombination af kliniske, billeddiagnostiske og funktionelle kriterier.

Evidensbaserede anbefalinger	Evidens	Rekom
<b>Årsag og klassifikation</b>		
1. Hvordan klassificeres KP?	1	A-B
2. Hvad er årsagen til KP?	3	B-C
<b>Diagnose</b>		
3. Hvordan stilles diagnosen KP?	4-5	B
<b>Udredning og vurdering: billeddannelse</b>		
4. Hvilken billeddiagnostisk modalitet er bedst egnet til at diagnosticere KP?	3	B
5. Hvilken billeddiagnostisk modalitet er bedst egnet til at diagnosticere komplikationer og forværring af KP?	3-4	B
6. Er transabdominal ultralyd brugbar til diagnostik af mistænkt KP?	4	B-C
7. Giver dynamisk MRCP efter sekretinadministration ekstra information om patienter med KP?	3	B-C
8. Er EUL vejledt biopsi brugbar til diagnostik ved mistanke om KP?	3	B
<b>Udredning og vurdering: pankreas' funktion</b>		
9. Hvorledes defineres og diagnosticeres eksokrin pankreasinsufficiens?	4	D
10. Hvordan defineres og stilles diagnosen diabetes sekundært til KP?	N/A	N/A
<b>Udredning og vurdering: smerter</b>		
11. Hvordan er forløbet af smerter hos patienter med KP? *	2	B
12. Hvilke årsager til smerter bør udredes og behandles hos patienter med KP?	5	N/A
<b>Komplikationer og behandling: specifikke eksokrine</b>		
13. Hvad er indikationen, og hvordan behandles med enzymer ved KP?	2-3	B-C
14. Hvorledes monitoreres behandlingen med enzymer ved eksokrin pankreasinsufficiens?	5	C
15. Skal protonpumpehæmmer tilføjes ved pankreasenzymsubstitution ved KP?	3	D
<b>Komplikationer og behandling: specifikke endokrine</b>		
16. Risikoen for udvikling af diabetes hos patienter med kronisk pankreatit og løbende evaluering af glukosestofskifte hos ikke-diabetiske patienter?	4	D
17. Risiko for udvikling af mikrovaskulære komplikationer (retinopati, nefropati, neuropati) og/eller makrovaskulære (arteriosklerotiske) komplikationer diabetes sekundær til KP?	4	N/A
18. Hvordan skal diabetes sekundært til KP behandles	5	D
19. Hvordan skal diabetes sekundært til KP monitoreres?	5	D
<b>Komplikationer og behandling: smerter</b>		
20. Betydning af rygestop og alkoholabstinens for smerter hos patienter med KP?	4	D
21. Medicinsk behandling af smerter ved kronisk pankreatit?	3	A-D
<b>Komplikationer og behandling: sten, stenoser, vaskulære og kirurgi</b>		
22. Endoskopisk terapi og shockbølgelitotripsi til behandling af smerter hos patienter med dilateret ductus pancreaticus?	2	B
23. Endoskopisk behandling af pankreatitbetinget rørstenose af ductus choledochus og pseudocyster?	3	C
24. 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. Tromboser i v. porta og lienalis behandles?	4	D
26. Hvilken type af kirurgi anvendes (resektion/drænage/kombineret)?	2	B-C
27. Morfologiske kriterier som indikerer, hvilken form for kirurgisk intervention som bør foretrækkes	5	D
28. Langtidseffekten af kirurgisk behandling?	2	B

29. Behandling af pseudo-aneurismer på a. lienalis og miltvenetrombose Komplikationer og behandling: ernæring	4	D
30. Hvordan påvirker KP ernæringstilstanden og metabolismen?	4	C-D
31. Betydning af ernæringstilstanden hos patienter med KP	5	D
32. Vurdering af ernæringstilstanden hos patienter med KP	5	D
33. Hvordan behandles patienter med KP 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 rutinemæssigt 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], [etiology], [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 ætiologien til KP kan opnås ved anvendelse af TIGAR-O klassifikationssystemet fra 2001 med opdatering her i 2019, figur 1 (1,3). Man bør kunne erkende en årsag hos 80 % med pankreatitis. Faktorer der kan bevirke akut pankreatitis kan også ofte resultere i KP, idet det ofte afhænger af, hvor stor skade den akutte pankreatitis forvolder pankreas vævet, om der udvikles KP.

Figur 1. TIGAR-O klassifikationssystemet

<p>Toksisk/metabolisk (alkohol, tobaksrygning, hyperkalkæmi, hæmokromatose, hyperlipidæmi, nyresvigt, medicin, toksiner)          Idiopatisk (tidlig og sen debut, tropisk mfl.)          Genetisk (<i>PRSS1</i>-, <i>SPINK1</i>-, <i>CTRC</i>-, <i>CFTR</i>-mutationer og alfa-1-antitrypsin mangel)          Autoimmun (autoimmun pankreatitis, 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 pankreas divisum)</p>
--

## 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 (4). 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 pankreas, kan resultere i KP og sekundær diabetes (7).

*Hyperlipidæmi* med S-triglyceridniveauer > 11 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. Cirkulerende amylase udskilles renal, og plasmaamylase kan derfor være forhøjet ved dårlig nyrefunktion, uden at patienten 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 (11). Gruppen deles ofte i tidligt eller sent debuterende kronisk idiopatisk pankreatit ved alderen 35 år. Tidligt debuterende idiopatisk pankreatit er ofte karakteriseret ved prolongerede, svære smerter, men morfologisk og funktionel pankreas skade ses ikke så hyppigt. Patienter med sent debuterende idiopatisk KP har færre smerter og præsenterer sig ofte 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 (12).

### Genetiske

*PRSS1*-mutationer i kationisk trypsinogen gen bevirker på autosomal dominant vis (ca. 80 % penetrans), akut recidiverende, og hos ca. 50 %, KP. Patienter med denne mutation har *hereditær pankreatitis*, 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 pankreatitis og/eller KP, hvor der ikke er nogen kendt udløsende årsag (13).

Ved erkendelse af hereditær pankreatitis anbefales det at henvise patienten til videre genetisk vejledning og evt. tilbud om opfølgning i projektregi på et pankreascenter i Aalborg, Odense eller Hvidovre. Her følges patienterne med skanning af pankreas ved EUL eller MR mhp. tidlig erkendelse af evt. pankreascancerudvikling grundet høj risiko for udvikling af dette.

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

- *SPINK1*-mutationer anses for at være sygdomsmodificerende og ikke i sig selv sygdomsgivende, idet 1-2 % af almenbefolkningen har dem, og kun 1-2 % af disse udvikler pankreatitis. *SPINK1* kan inaktivere 20 % af det totale trypsin og kaldes også "first line of defence against pankreatitis", ved mutationer tabes denne funktion.
- *CTRC*- eller chymotrypsin C-mutationer bevirker tab af "second-line of defence against pankreatitis" idet *CTRC* normalt hindrer intraacinar aktivering af trypsinogen og dermed udvikling af akut pankreatitis.
- *CFTR*-mutationer, der er årsagsmekanisme ved *cystisk fibrose*, rammer en cAMP reguleret chloridkanal, der påvirker bikarbonat og vandpassagen giver i nogle tilfælde lugesymptomer, i andre tilfælde ses akut recidiverende pankreatitis eller blot kronisk/atrofisk pankreatitis. Mekanismen for dette er ikke helt kendt. Ved erkendelse af *CFTR*-mutationer bør patienten

henvises til klinisk genetisk fdeling for videre genetisk vejledning og udredning. *Alfa-1-antitrypsin* mangel anføres ofte som en årsag til KP, men studierne er sparsomme, og sammenhængen er ikke sikkert vist.

*PRSS1-* (og *SPINK1-* samt *CTRC-*) -mutations undersøgelser kan bl.a. rekvireres ved Klinisk Genetisk afdeling, OUH under rekvisitionssedler eller via linket <http://www.ouh.dk/wm504143>, postnatal, hereditær pankreatitis. Undersøgelse for *CFTR-mutationer* bestilles særskilt, udføres bl.a. i Vejle og på Rigshospitalet.

### **Autoimmune**

Autoimmun pankreatitis (AIP) giver i det akutte stadie ofte icterus grundet ekstrahepatisk galdegangsobstruktion. Der kan være fokal eller diffus pankreas forstørrelse. Histologisk ses lymfoplasmatiske infiltration og fibrose samt karakteristiske forandringer i venerne (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 pankreasatrofi og tiltagende fibrose, gangdilatation og kalcifikationer ses sjældent. Denne pankreatitis 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 pankreatitis: Denne anses for at være en IgG4-relateret systemsygdom. IgG4 > 2 gange øvre referenceværdi tyder stærkt på type 1 AIP, men P-IgG4 er ikke sjældent normal. *Type 2* eller idiopatisk duct-centrisk pankreatitis: Denne anses for at være en pankreasspecifik sygdom, IgG4 er ikke eleveret (14).

*Cøliaki* kan også resultere i recidiverende pankreatitis.

*Sjögrens syndrom* er en universel eksokrinopati, som sandsynligvis skyldes autoimmune mekanismer. Pankreasdysfunktion og KP er overrepræsenteret ved Sjögrens syndrom.

*Kronisk inflammatorisk tarmsygdom* kan bevirke KP, mekanismen er ikke sikkert erkendt. Man må være opmærksom på, at der kan være tale om type 2 autoimmun pankreatitis, som er associeret til patienter med inflammatoriske tarmsygdomme.

*Primær biliær kolangitis* anføres ofte som bevirkende pankreatitis, men gode studier heraf findes ikke. Primær biliær kolangitis og primær skleroserende kolangitis kan også være koeksisterende med AIP.

### **Recurrent og svær akut pankreatitis**

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

### **Obstruktive årsager**

Ductus pancreaticus obstruktion pga. galdesten evt som *microlithiasis* (< 3 mm i diameter) kan bevirke akut og formentlig hos nogle KP. Præampullære, *duodenale divertikler* kan i sig selv, eller associeret med f.eks. "anomalous union of pancreaticobiliary duct", resultere i pankreatitis. Choledochocèle og pankreatobiliære *tumorer* kan også resultere i pankreatitis, man har estimeret at 5-14 % med benigne og maligne pankreatobiliære tumorer præsenterer sig med pankreatitis (15).

*Posttraumatisk*. Arvæv ved penetrerende eller stumme traumer såvel som iatrogene ved post-ERCP-pankreatitis. *Sphincter Oddi dysfunktion* refererer til en hypertensiv eller fibrotisk galde- eller pankreasgang, hvor trykket er > 40 mmHg. Man mener at galderefluks eller outflow obstruktion bevirker pankreatitis. *Pankreas 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 pankreatitis. Pankreas divisum ses hos ca. 5 % af almen befolkningen og kun ca. 5 % af disse udvikler pankreatitis (16).

### **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, kreatinin, ioniseret calcium, faste lipider, IgA og IgG 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 slægtninge har haft idiopatisk pankreatitis, eller hvis

- en patient < 25-30 år har haft 2 eller flere tilfælde med akut pankreatitis eller får konstateret KP, uden nogen erkendbar ætiologi (evidens 2-3)
- Testning for *SPINK1*- og *CTRC*-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 pankreatitis. Af samme grund kan man argumentere for at undersøge for *CFTR*-mutationer hos voksne (evidens 1)

### 3. Hvordan stilles diagnosen kronisk pankreatitis?

Der eksisterer ikke et sæt alment accepterede/internationalt anerkendte diagnostiske kriterier for KP (17). Mange kliniske arbejder mangler en diagnostisk afgrænsning af de undersøgte pankreatitispatienter. Det anbefales at diagnosen KP stilles ud fra en kombination af kliniske, billeddiagnostiske og funktionelle kriterier f.eks. efter de såkaldte "Mayo-kriterier" (18,19), let modificeret efter danske forhold - se figur 2. Billeddiagnostik har i tiltagende grad erstattet funktionsundersøgelser som f.eks. Lundh test. Der henvises til afsnittet om billeddiagnostiske forandringer ved KP i det relevante afsnit i guidelines.

Figur 2. Diagnostiske kriterier for kronisk pankreatitis

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

#### Klinisk rekommandation

- Diagnosen KP kan stilles ved at anvende forskellige kriterier som i figur 2 (evidens 4)

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

**Moderate til 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. Patienter mistænkt for KP forandringer bør initialt få udført en CT-scanning med i.v. kontrast tidligt i udredningsforløbet, som kan vise atrofi, ductale forandringer, eventuelle komplikationer og beskrive graden af vævskalcifikationer, samt for at udelukke anden diagnose (20–23). Specifikke spørgsmål kan ofte føre til supplerende undersøgelser. MR (uden eller med gadolinium-kontrast), MRCP (uden eller med sekretin) eller EUL kan anvendes til kortlægning af anatomiske variationer, fx detaljerede ductusforandringer, vævsforandringer, etc. (24–27). Typisk udføres flere undersøgelsestyper som integreret besvarer de forskellige kliniske spørgsmål.

Ved mistanke om **tidlig/mild grad af KP**, eller hvor rutine CT, MR og transabdominal UL ikke har påvist forandringer kan supplerende avanceret MR-scanning eller EUL være informativ (23). 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 information om diskrete ductale forandringer (23,25,27). EUL har ligeledes, grundet sin evne til at kortlægge diskrete morfologiske og strukturelle forandringer, vist sig brugbar til at



diagnosticere tidlig/mild grad af KP. Udbuddet af undersøgelser er dog fortsat ofte beroende på lokal praksis og erfaring (25).

#### *Klinisk rekommandation*

- Rutine CT, eventuelt suppleret rutine MR og transabdominal UL kan anvendes til at diagnosticere patienter med mistænkt KP. Ved mistanke om tidlig/mild grad af KP er MR med MRCP før og efter sekretin stimulation, og EUL, 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 pankreatitis?**

CT-scanning med i.v. kontrast er den bedste undersøgelse til at bekræfte tilstedeværelsen af moderat til svær KP, kortlægge forværring og komplikationer, inklusive tilstødte akutte pankreatitisforandringer (20,26,28). I særlige tilfælde kan supplerende MR-scanning med MRCP give yderligere vigtig information om kommunikation af ansamlinger til pankreasgangen, karakteristik af peripankreatiske ansamlingers indhold, kommunikation mellem ansamlinger, fisteldannelse, osv., som kan være vigtig for behandling af komplikationerne. Supplerende EUL 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 pankreasgangen hos patienter med KP (21,29). 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 (21,30) – se næste afsnit. MR med MRCP er mindre velegnet til at påvise konkrementer i pankreasgangen. 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 pankreasgang (26). Konventionel røntgen kan bruges til at identificere store konkrementer, hvilken er relevant forud for eventuel ESWL-behandling. EUL kan også anvendes til at kortlægge konkrementer, og kan efterfølgende suppleres med intervention i form af stentanlæggelse eller ekstraktion af konkrement (20).

#### *Kliniske rekommandationer*

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

#### **6) Er transabdominal ultralyd brugbart til diagnostik af mistænkt kronisk pankreatitis?**

Transabdominal UL kan bruges til at bekræfte diagnosen hos patienter med mistænkt moderat til svær KP, idet atrofi og uregelmæssighed af pankreasvævet, dilatation af pankreasgangen og sidegrenene og større konkrementer kan identificeres (4,31). Transabdominal UL er, alt efter lokal erfaring, ofte med stor interobservervariation 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 (4,20,31–34).

#### *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 pankreatitis?**

MR med supplerende dynamisk MRCP efter sekretinstimulation giver yderligere information om gangsystemet og den eksokrine funktion hos patienter med KP(24,27,35). 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 (27). Teknikken kan ydermere anvendes til identifikation af dynamiske, signifikante strikturer på pankreasgangen og til

bestemmelse af den eksokrine pankreasfunktion enten semikvantitativt eller kvantitativt med volumenbestemmelse af væskesekretion til tarmen (24,25,27,35).

#### **Klinisk rekommandation**

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

#### **8) Er EUL med finnålsbiopsi brugbar til diagnostik ved mistanke om kronisk pankreatitis?**

EUL-diagnostik af KP er baseret på morfologiske ændringer i parenkym og gangsystem. EUL 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 EUL-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 (36). Kombinationen af MRCP og EUL giver den højeste specificitet (37). Som ved andre billedmodaliteter mangler der sammenlignende studier, hvor guldstandard er histologi. I et af de få som foreligger, er der fundet en tæt korrelation mellem EUL-fund og histopatologi hos patienter med KP uden forkalkninger ("noncalcific" KP), hvilket understreger EUL's værdi i tvivlstilfælde (38).

Anvendelsen af EUL- guidet finnålsaspirationsbiopsi (EUL-FNA) eller tru-cut biopsi (EUL-TCB) med det formål at stille diagnosen KP, kan ikke anbefales (36,39). Mistænker man derimod cancer (eller autoimmun pankreatitis), og EUL fremstiller en fokal proces i pankreas, vil EUL-FNA og/eller EUL-TCB i de fleste situationer give den korrekte diagnose. Det skal understreges, at fokale og potentielt resektable processer i pankreas ikke bør biopteres forud for operation.

#### **Kliniske rekommandationer**

- EUL kan med fordel benyttes til diagnostik af mildere grader af KP; den højeste specificitet fås ved at kombinere MRCP og EUL (evidens 3)
- EUL- guidet finnålsaspirationsbiopsi (EUL-FNA) eller tru-cut biopsi (EUL-TCB) med det formål at stille diagnosen KP kan ikke anbefales (evidens 4).
- Derimod er EUL-FNA/EUL-TCB indiceret, hvis man mistænker cancer pankreatis 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  $\delta$ -celler. Der er ikke direkte sammenhæng med duktale forandringer og funktionstab, idet der kan ses duktale forandringer med normal eksokrin funktion og omvendt (40).

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

**Lundh's måltidstest** betragtes ofte som "gold standard" til bestemmelse af mild, moderat og svær eksokrin pankreasinsufficiens inddelt afhængig af koncentrationen af amylase/lipase i duodenalsekretet (41–43). Metoden er dog kun tilgængelig på enkelte centre i Danmark.

**Fæces-fedtmåling** i 3 døgn på fedtfikseret diæt (100 g/døgn) kan anvendes til kvantitering af moderat til svær grad af pankreasinsufficiens (42,43). Metoden er besværlig for patienten og kræver god compliance. 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 pankreasinsufficiens, 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 pankreasinsufficiens (43–48). Værdier < 200 mikrogram/g afføring har en sensitivitet på 60–100 %. Specificiteten er lav, idet diarre medfører en nedsat værdi pga. fortynding.

**$^{13}C$  "mixed triglycerid breath-test"** anvendes visse steder i Europa og på få centre i Danmark. Metoden kan anvendes til påvisning af moderat til svær pankreasinsufficiens (sensitivitet ca. 90 %) (43 – 45), 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 pankreasinsufficiens med en rimelig specificitet, men i få studier (43,49), se afsnit 7.

### **Kliniske rekommandationer**

- Eksokrin pankreasinsufficiens defineres som inadækvat pankreasenzymaktivitet forårsaget af enten insufficient enzymproduktion, insufficient enzymaktivering eller tidlig enzymnedbrydning (evidens 2)
- Lundh's måltidstest rekommanderes til bestemmelse af mild, moderat og svær eksokrin pankreasinsufficiens (evidens 2)
- Måling af fæcesfedt over 3 døgn på fedtfikseret diæt (100 g/døgn) rekommanderes til kvantitering af moderat til svær eksokrin pankreasinsufficiens (evidens 2)
- Måling af fæceselastase rekommanderes til diagnostik af moderat til svær grad af eksokrin pankreasinsufficiens (evidens 3)
- <sup>13</sup>C "mixed triglycerid breath-test" kan anvendes til bestemmelse af moderat til svær eksokrin pankreasinsufficiens (evidens 3)
- Sekretinstimuleret MRCP kan give supplerende information om eksokrin pankreasinsufficiens (afsnit 7, evidens 3)

### **10) Hvordan defineres og stilles diagnosen diabetes sekundært til kronisk pankreatitis?**

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 ("Pankreatitis")(50). Diabetes sekundært til KP bør kodes som DK86 (kronisk pankreatitis) + 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  $\geq 48$  mmol/mol\*
- Fasteplasmaglukose (målt efter minimum 8 timers faste)  $\geq 7.0$  mmol/l\*
- 2-timers plasmaglukose  $\geq 11.1$  mmol/l under 75 g-oral glukosetolerancetest\*
- Klassiske hyperglykæmisymptomer (polyuri og polydipsi) + tilfældigt målt plasmaglukose  $\geq 11.1$  mmol/l

Hvis 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 erythrocyt-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 og/eller GAD-65-, øcelle- og/eller insulinautoantistoffer) og type 2-diabetes (svær insulinresistens med høje plasmainsulinniveauer, acanthosis nigricans, fedme og familiehistorie) (51). 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 pankreatitis?**

Det dominerende symptom ved KP er abdominale smerter, som er til stede hos hovedparten 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 forværres 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) (52). 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 (42,53). For mere uddybende information henvises til (54).

#### **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 pankreatitis?**

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 afgøre årsagerne til smerter hos den enkelte patient, men en række komplikationer til KP er associeret til smerter og disse bør udredes og behandles (54,55).

- **Ekstra-pankreatiske komplikationer:**
  - Peptisk ulcus har ca. 6 gange øget forekomst hos patienter med KP i forhold til baggrundsbefolkningen (2)
  - Duodenalstenose
  - Pankreatisk rørstenose (stenose af ductus choledochus' intrapankreatiske forløb)
  - Bivirkninger til medicin f.eks. opioidinduceret tarmdysfunktion
  - Komplikationer til endoskopi og kirurgi
- **Pankreatiske komplikationer:**
  - Pseudocyster
  - Konkrementer og strikturer i ductus pancreaticus
  - Akut i kronisk pankreatitis
  - Pankreascancer

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 systematisk eftersøges 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 pankreatitis?**

Nedsættelsen af den eksokrine pankreasfunktion 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 (18). Der eksisterer kun begrænset overensstemmelse mellem morfologiske ændringer og den eksokrine funktion ved KP (56). Det er uafklaret om den eksokrine funktion nedsættes sideløbende med sygdomsvarigheden (57). Normalt har pankreas 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 (42). Assimilation af kulhydrat og proteindigestionen er mindre afhængig af pankreasenzymer, da intestinale enzymer faciliterer kulhydrat- og proteindigestionen (55). 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 pankreasinsufficiens 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 pankreasenzymkoncentrationer < 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.

Pankreasenzympræparater er formulerede med pH-sensitiv, enterocoatede mikrosfæriske granula i kapsler. Herved beskyttes enzymerne mod ventriklens syre og udtømmes i duodenum, hvor coatingen disintegreres ved pH > 5,5. Biotilgængeligheden af enzymbehandlingen varierer betydeligt, og hos op til 40 % af patienterne må man øge dosis (58). Dette skyldes ukoordineret tømning fra ventriklen af enzymer og føde og ventrikelsyre's inaktivering af enzymerne.

Trods manglende sammenlignende undersøgelser mellem forskellige doseringer anbefales pankreasenzymformuleringer med enterocoatede pH-sensitive mikrosfæriske granula med højt lipaseindhold. Den rekommanderede dosis er 50.000 (Ph Eur) enheder lipase til hovedmåltiderne og halv dosis til mellemmåltiderne. Kapslerne indtages i begyndelsen, under eller umiddelbart efter måltidet (59), se figur 3.

#### *Kliniske rekommandationer*

- Selvom man kan diskutere behovet for enzymer hos asymptomatiske patienter, findes behandling med pankreasenzym indiceret hos patienter med KP, eksokrin pankreasinsufficiens og kliniske tegn herpå.
- Doseringen er 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 legemsvægt og korrektion af de biokemiske tegn på malassimilation (58).

Ved manglende klinisk respons, trods justering af enzymdosis, overvejes andre forhold og konkurrerende tilstande: dårlig complians, cøliaki, bakteriel overvækst, 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 overvejes konkurrerende tilstande

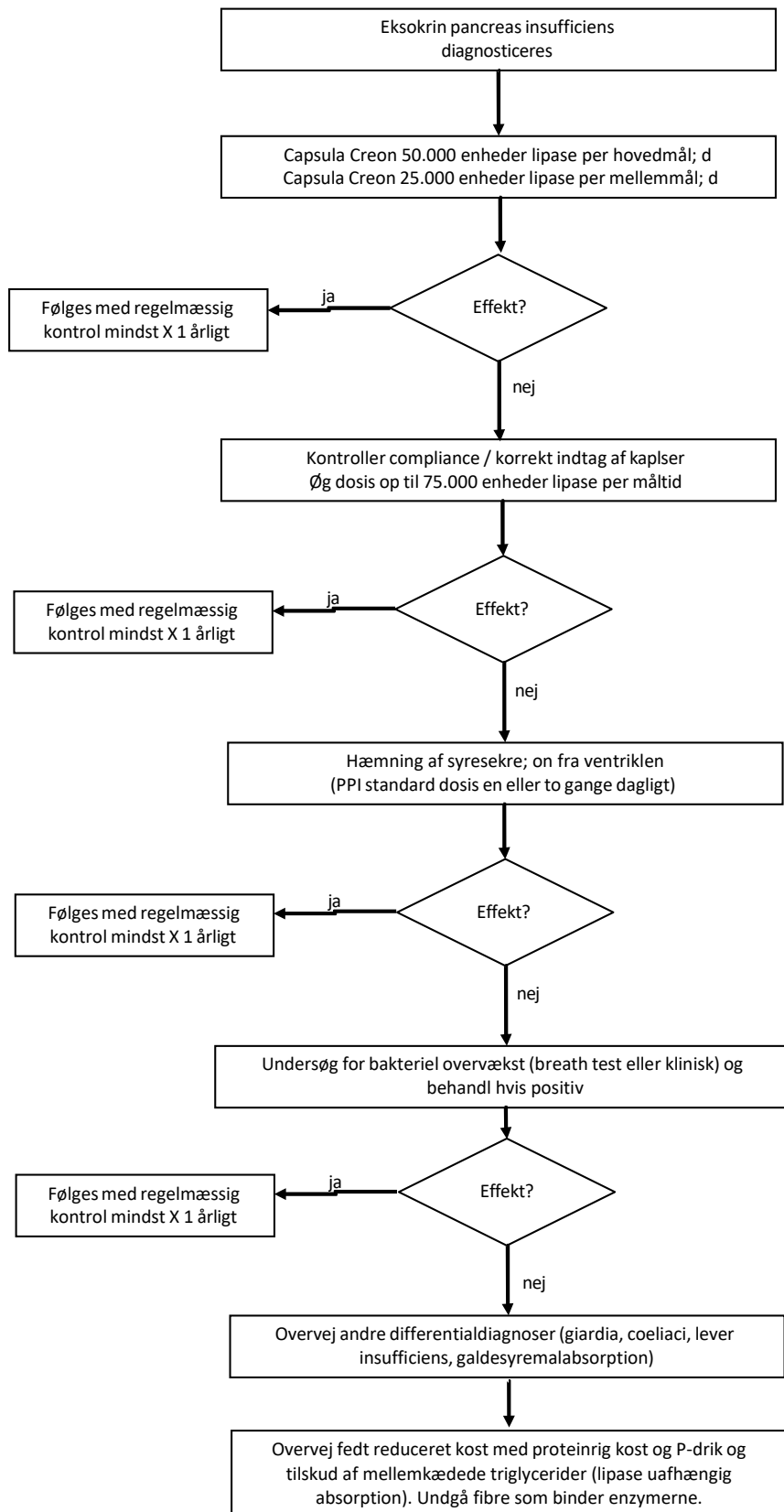
#### *15) Skal protonpumpehæmmer tilføjes pankreasenzymsubstitution ved kronisk pankreatitis?*

Supplerende behandling med protonpumpehæmmere ved anvendelse af coatede enzymer kan forsøges ved manglende effekt, men dokumentationen herfor er begrænset (60,61).

#### *Klinisk rekommandation*

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

#### *Figur 3. Behandling af eksokrin pankreasinsufficiens*



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

Forskellige tværsnitsstudier 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 %) (62). 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) (63). 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 sekundært til kronisk pankreatitis risikoen for udvikling af mikrovaskulære komplikationer (retinopati, nefropati, neuropati) og/eller makrovaskulære (arteriosklerotiske) komplikationer?**

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 (64,65). 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, eGFR, urinalbumin:kreatininratio og fodstatus inkl. vurdering af vibrationssans ved hjælp af biothesiometri).

Evidens fra tværsnitsstudier og enkelte små prospektive studier peger på, at patienter med KP generelt har øget risiko for makrovaskulære sygdomme (66), 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 anden uhensigtsmæssig livstil, der kan være med til at komplicerer 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 og følger gængse retningslinier.

**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 pankreatitis behandles?**

Diabetes sekundært til KP opstår som konsekvens af den fibroinflammatoriske destruktion af de insulinproducerende betaceller i det endokrine pankreasparenkym (de langerhanske øer) (67). 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 (68,69). 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 (70) og reduceret eller endog manglende glukagonrespons og derfor svækket glukosemodregulering ved hypoglykæmi (71). Ligeledes er der studier, der viser nedsat modregulatorisk væksthormonrespons (72). 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 farmakologisk kendskab til de benyttede farmaka. Desuden er det vigtigt, at patienten tilbydes den nødvendige sygdomsspecifikke patientuddannelse. En omlægning af en u hensigtsmæssig livsstil ved sygdomsdebut kan have stor effekt.

I *milde tilfælde* ( $\text{HbA1c} < 64 \text{ mmol/mol}$  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 (51). 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 har været under mistanke for at øge risikoen for akut pankreatitis (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* ( $\text{HbA1c} \geq 64 \text{ mmol/mol}$  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 (51). 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.  $\text{kg} \times 1$ , 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) kan blive behov for at tilføje hurtigvirkende insulin til måltider (som ved insulinbehandling af type 1-diabetes eller svær 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 har 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 ( $\text{HbA1c} < 64 \text{ mmol/mol}$  ved debut) kan man forsøge at behandle med metformin, hvis der ikke er kontraindikationer og patienten tolererer det (evidens 5)
- I svære tilfælde ( $\text{HbA1c} \geq 64 \text{ mmol/mol}$  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)
- Behandling af diabetes sekundært til KP er en specialisopgave og bør foregå i diabetesambulatorium

### **19) Hvordan skal diabetes sekundært til kronisk pankreatitis monitoreres?**



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 pankreatitis 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)
- Én gang om året kan den kvartalsmæssige kontrol udvides til også at omfatte måling af C-peptid, lipidfraktion, albumin, eGFR, urinalbumin:kreatinin-ratio og EKG (evidens 5)

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

Både alkohol og tobak er selvstændige risikofaktorer for udvikling af KP og har ligeledes indflydelse på progression af eksokrin og endokrin dysfunktion og andre komplikationer (73). Rygestop og alkohol abstinens anbefales derfor til alle patienter, om end betydningen for smerter er mindre sikker klarlagt (74).

#### 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 pankreatitis?

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")(75). 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 ækvivalente doser (76). Såfremt sufficient smertestillende effekt ikke opnås på Tramadol vil opioidbaseret behandling være sidste valg. De fleste opioider virker overvejende på  $\mu$ -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  $\mu$ -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(72). 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, duloxetin, 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 bivirkninger fra centralnervesystemet (77). 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 enzymer ikke anbefales til smertebehandling (78).

**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 pankreas. En række små ukontrollerede undersøgelser viste en klinisk relevant smertestillende effekt, men i en større og velgennemført placebokontrolleret undersøgelse havde antioxidanter ingen smertestillende effekt (79).

**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 (80). 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 (81). For mere uddybende gennemgang af smertebehandling henvises til (54).

### **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-steroide antiinflammatoriske midler bør undgås pga. deres udtalte gastrointestinale bivirkninger (evidens 5)
- Adjuverende analgetika (f.eks. tricykliske antidepressiva, duloxetin, 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 pankreatitis (evidens 1)
- Antioxidant har ingen plads i behandling af smerter ved kronisk pankreatitis (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 shockbølgetripsen 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 pankreasostiet, 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 shockbølgetripsen (ESWL), hvorved der opnås smertelindring ledsaget af reduceret opioidforbrug hos op til 70 % (80). I et enkelt kontrolleret studie (82) var det tilstrækkeligt med ESWL alene. ESWL er nødvendigt ved ca. halvdelen af forsøg på stenjernelse. Strikturer dilateres efterfulgt af anlæggelse af størst mulige (evt. multiple) plastikstents. Der er ikke universel enighed om behandlingsslængde 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 i pankreas 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 pankreatis var afgørende i det ene

studie (83). 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 pankreatitisbetinget 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. 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 betydende kolestase.

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. Succesraten er > 90 % (84). Endoskopisk behandling foretrækkes frem for kirurgisk, såfremt cysten har kontakt til ventrikel/tarmlumen, og dræningen foretages EUL-vejledt. Nyere metal stents med dobbeltkrave giver høj succesrate og få komplikationer men prisen er høj (85). Asymptomatiske cyster behandles ikke, og drænage er kontraindiceret ved blødning ind i cyste (pseudoaneurisme!).

#### *Kliniske rekommandationer*

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

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

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

#### *Kliniske rekommandationer*

- Indikationerne for kirurgisk intervention omfatter invaliderende smerter, symptomatisk stenose af ductus pankreaticus, ductus choledochus og duodenum samt pseudocyster. Ved duktstenose 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 pankreatis (evidens 4)

## 25. Hvornår er det rette tidspunkt for kirurgisk intervention?

Tidlig kirurgisk intervention kan blive aktuel for at hindre pankreasinsufficiens 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 pankreatikojejunostomi (*Partington-Rochelle*) er standardoperationen ved drænage, hvor der ikke er en inflammatorisk proces (pseudotumor). Mortalitetsraten bør være 0 og smertereducerende effekt ses hos 70-80 % ved langtidsopfølgning (86). Distal (lateral) pankreasresektion er indiceret ved svære forandringer (primært) lokaliseret i cauda og/eller venstre halvdel af corpus eller hvis cancer pankreatis (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 pankreatis med pankreatikojejunostomi (*Begers procedure*)
- Duodenumbevarende resektion af caput pankreatis med pankreatikojejunostomi (*Berne proceduren* = modificeret Beger)
- Lokal resektion med pankreatikojejunostomi (*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 pankreas. 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 (87). Randomiserede studier har sammenlignet pankreatikoduodenektomi 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 pankreatikoduodenektomi(86). 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 pankreatikojejunostomi (*Partington-Rochelle*) er standardoperationen ved drænage, såfremt der ikke er inflammatorisk pseudotumor (evidens 3)
- Lokal resektion med pankreatikojejunostomi (*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 sten fjernelse) (83,88). Eksempelvis var henholdsvis 37 % og 14 % smertefri efter 5 år (83). Selvom der ikke foreligger randomiserede data, så synes langtidsresultaterne bedre efter kombineret kirurgi end efter drænageoperation alene (89). 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 (90). Tilstanden viser sig oftest ved akut indsættende abdominalsmerter undertiden ledsaget af shock og tegn på gastrointestinal blødning. Blødning via papilla Vateri (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 pankreatitis, kun halvdelen havde splenomegali. Varicer med blødningsstimulering påvises hos ca. halvdelen (91). 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 (92).

#### *Kliniske rekommandationer*

- Ved akutte abdominalsmerter og tegn på blødningsshock hos patienter med KP 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 pankreatitis 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 (93). 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 pankreaslipasen. Kulhydratfordøjelsen opretholdes pga. sputamylase og enzymer i tyndtarmen. Proteinfordøjelsen opretholdes til sent i forløbet af den proteolytiske aktivitet i ventriklen, som fortsættes i tyndtarmsepitelen 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 (94). B12-vitaminmangel kan skyldes nedsat proteaseaktivitet. Få studier har undersøgt hyppigheden af underernæring hos patienter med KP. BMI er fundet lav (< 20 kg/m<sup>2</sup>) 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 pankreasfunktion, 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 pankreatitis klinisk betydning?*

Generelt har patienter i ernæringsrisiko et øget antal komplikationer, nedsat livskvalitet, nedsat funktionsniveau, større sygelighed og dødelighed (95). 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 pankreatitis?*

Generelt er omkring 40 % af danske patienter som er indlagt på hospital i ernæringsrisiko, og op mod 60 % af kirurgiske patienter er(96). 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(97). En vurdering af ernæringstilstanden inkluderer 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, K, mineraler og sporstoffer).

**Pankreasfunktion:** se de tidligere afsnit.

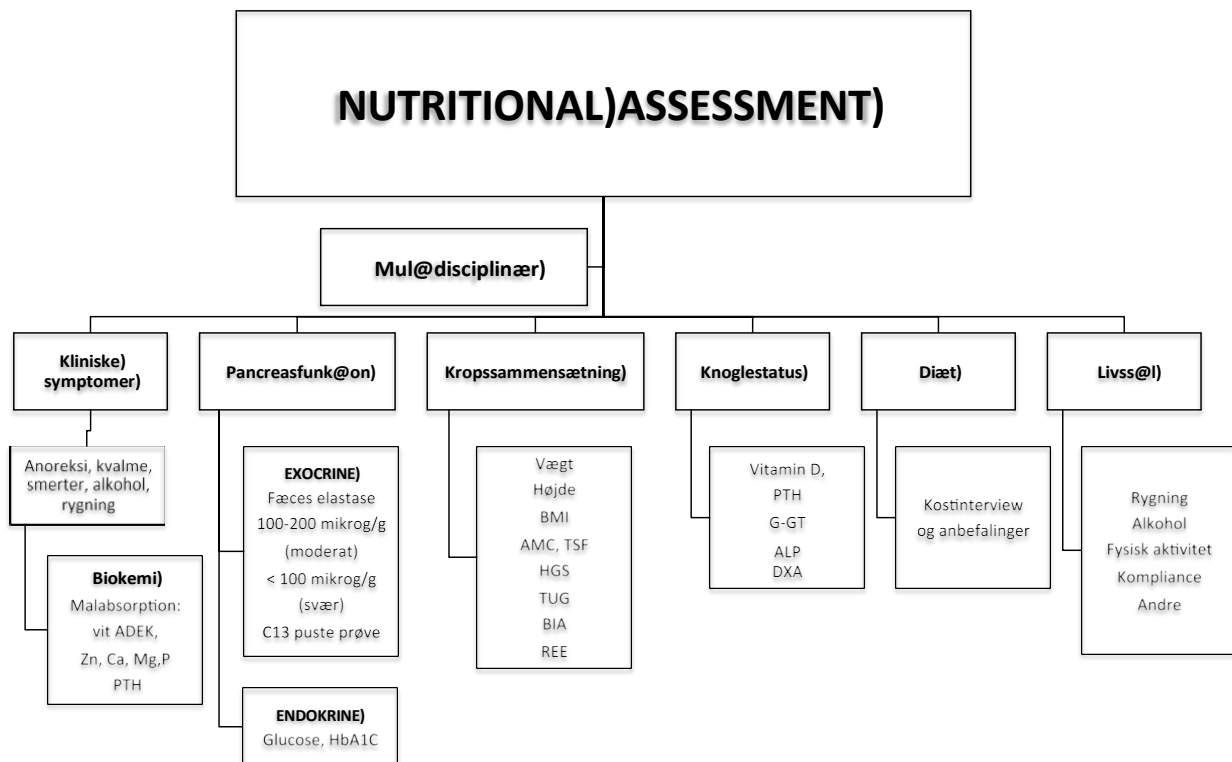
**Kropssammensætning:** Fordi vægt og BMI ikke afspejler muskel- og fedtmasse, og da patienter med normalt BMI kan have nedsat muskelmasse og dermed muskelfunktion, som yderligere kan give anledning til fx. postoperative komplikationer, bør måling af kropssammensætning udføres med regelmæssige intervaller, 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 (98), se også afsnit 35.

**Diæt:** Alle patienter i ernæringsrisiko bør have mulighed for at få diætetisk 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(99).

**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 pankreatitis 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 pankreasinsufficiens inkluderer diætetisk rådgivning og tilskud af pankreasenzymmer. Omkring 80 % af alle patienter kan behandles ved en kombination af analgetika, kostvejledning og pankreasenzymtilskud, omkring 10-15 % har behov for tilskudsdrikke, 5 % for sondeernæring og kun få parenteral ernæring (1 %)(100).

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. Mikronutrienter 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 (101). 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 pankreasenzymmer 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 pankreatitis i ernæringsrisiko?**

Monitorering af patienter i ernæringsrisiko gøres ved at foretage kostregistrering af energi- og proteinindtag samt ved at følge vægten (102). 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 pankreatitis, og skal knogletætheden løbende evalueres hos disse patienter?**

Patienter med KP har ca. 70 % højere risiko for frakturer end alders- og kønsmatchedde kontroller (100). Ved KP belastes kroppen bla. 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 (103).

#### *Kliniske rekommandationer*

- Risikoen for udvikling af frakturer er øget hos patienter med KP (evidens 3)
- Det anbefales at måle D-vitamniveauer 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 pankreasinsufficiens?**

Forekomsten af eksokrin og endokrin insufficiens menes at øges ved tiltagende sygdomsvarighed (104,105). Rygning øger risikoen for pankreasforkalkninger, eksokrin pankreasinsufficiens, pankreascancer og knoglefrakturer (52,98,104,106–108) (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 pankreasinsufficiens. 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 pankreasinsufficiens, 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 pankreascancerudvikling ved kronisk pankreatitis?

Ca. 5 % med KP vil over en 20-års periode udvikle pankreascancer. Erkendes en pankreascancer allerede ca. 1 år efter diagnosticering med KP, skyldes den kroniske pankreatitis, at tumor bevirker duktoobstruktion (109). Risikoen for udvikling af pankreascancer ved KP er øget med en faktor 16, hvis man samtidig er ryger med en faktor 25 (110). Den relative risiko for pankreascancerudvikling er 13 % ved KP, ved arvelig pankreatitis er den angivet til 70 % (111), men er formentligt lavere.

#### Klinisk rekommandation

- Man anser arvelig pankreatitis for at være en høj-risiko-gruppe mhp. udvikling af pankreascancer (evidens 1)

### 38) Skal man screene rutinemæssigt for pankreascancerudvikling ved kronisk pankreatitis?

Der henvises til de tidligere afsnit.

#### Kliniske rekommandationer

- Rutinemæssig screening anbefales kun ved patienter med høj risiko for udvikling af pankreascancer som ved arvelig pankreatitis. Screeningen anbefales foretaget via protokollerede forskningsprojekter (evidens 1)
- Som screeningsmodalitet anbefales EUL 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 pankreascancerudvikling, 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* (London, England) [Internet]. 2011 Apr 2 [cited 2019 Nov 12];377(9772):1184–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610618521>
2. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Bendtsen F, Beck Jensen J. Mortality, Cancer, and Comorbidities Associated With Chronic Pancreatitis: A Danish Nationwide Matched-Cohort Study. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Apr [cited 2019 Nov 12];146(4):989–994.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389306>
3. Whitcomb DC, North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2019 Jun [cited 2019 Nov 12];10(6):e00027. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=01720094-201906000-00001>
4. Etamad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* [Internet]. 2001 Feb [cited 2019 Nov 13];120(3):682–707. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11179244>
5. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B, Cavallini G, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2017 Mar 7];54(4):510–4. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2004.039263>
6. Bai HX, Giefer M, Patel M, Orabi AI, Husain SZ. The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2019 Nov 12];46(8):656–61. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004836-900000000-98976>
7. Phatak PD, Bonkovsky HL, Kowdley K V. Hereditary hemochromatosis: time for targeted screening. *Ann Intern Med* [Internet]. 2008 Aug 19 [cited 2019 Nov 12];149(4):270–2. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00009>
8. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 1990 Dec [cited 2019 Nov 12];19(4):783–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2269517>
9. Seno T, Harada H, Ochi K, Tanaka J, Matsumoto S, Choudhury R, et al. Serum levels of six pancreatic enzymes as related to the degree of renal dysfunction. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1995 Nov [cited 2019 Nov 12];90(11):2002–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7485010>
10. Bartholomew C, McGeeney KF, Murphy JJ, Fitzgerald O, Sankaran H. Experimental studies on the aetiology of acute scorpion pancreatitis. *Br J Surg* [Internet]. 1976 Oct [cited 2019 Nov 12];63(10):807–10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.1800631019>
11. Joergensen M, Brusgaard K, Crüger DG, Gerdes A-M, de Muckadell OBS. Incidence, Prevalence, Etiology, and Prognosis of First-Time Chronic Pancreatitis in Young Patients: A Nationwide Cohort Study. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2010 Oct 28 [cited 2019 Nov 12];55(10):2988–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20108119>
12. Witt H, Bhatia E. Genetic aspects of tropical calcific pancreatitis. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2008 Sep 7 [cited 2019 Nov 12];9(3):213–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18604651>
13. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2004 Mar [cited 2019 Nov 12];2(3):252–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356504000138>
14. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas* [Internet]. 2011 Apr [cited 2019 Nov 12];40(3):352–8.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412117>

15. Okada A, Nakamura T, Higaki J, Okumura K, Kamata S, Oguchi Y. Congenital dilatation of the bile duct in 100 instances and its relationship with anomalous junction. *Surg Gynecol Obstet* [Internet]. 1990 Oct [cited 2019 Nov 12];171(4):291–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1699293>
16. Bertin C, Pelletier A-L, Vullierme MP, Bienvenu T, Rebours V, Hentic O, et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2019 Nov 12];107(2):311–7. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00000434-201202000-00026>
17. Schneider A, Lühr JM, Singer M V. 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* [Internet]. 2007 Mar 12 [cited 2019 Nov 12];42(2):101–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351799>
18. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMaggio EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 1994 Nov [cited 2017 Mar 7];107(5):1481–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508594905533>
19. Layer P, Malle U. Chronic pancreatitis: definition and classification for clinical practice. In: Dominguez-Munoz JE, editor. *Clinical Pancreatology: For Practising Gastroenterologists and Surgeons*. Oxford: Blackwell Publishing; 2005. p. 180–6.
20. Elmas N. The role of diagnostic radiology in pancreatitis. *Eur J Radiol* [Internet]. 2001 May [cited 2019 Nov 12];38(2):120–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720048X01002972>
21. Kwon RS, Brugge WR. New advances in pancreatic imaging. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2005 Sep [cited 2019 Nov 12];21(5):561–7. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001574-200509000-00006>
22. Lankisch P. The problem of diagnosing chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2003 Mar [cited 2019 Nov 12];35(3):131–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865803000197>
23. Frøkjær JB, Akisik F, Farooq A, Akpinar B, Dasyam A, Drewes AM, et al. Guidelines for the Diagnostic Cross Sectional Imaging and Severity Scoring of Chronic Pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 Nov 12];18(7):764–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1424390318306628>
24. Matos C, Metens T, Devière J, Nicaise N, Braudé P, Van Yperen G, et al. Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation. *Radiology* [Internet]. 1997 May [cited 2019 Nov 12];203(2):435–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9114101>
25. Manfredi R, Costamagna G, Brizi MG, Maresca G, Vecchioli A, Colagrande C, et al. Severe Chronic Pancreatitis versus Suspected Pancreatic Disease: Dynamic MR Cholangiopancreatography after Secretin Stimulation. *Radiology* [Internet]. 2000 Mar [cited 2019 Nov 12];214(3):849–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10715057>
26. Hakimé A, Giraud M, Vullierme M-P, Vilgrain V. [MR imaging of the pancreas]. *J Radiol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2019 Nov 12];88(1 Pt 1):11–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17299363>
27. Manfredi R, Costamagna G, Vecchioli A, Colagrande C, Spina S, Marano P. [Dynamic pancreatography with magnetic resonance after functional stimulus with secretin in chronic pancreatitis]. *Radiol Med* [Internet]. 1998 Sep [cited 2019 Nov 12];96(3):226–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850716>
28. Kim DH, Pickhardt PJ. Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2007 Dec [cited 2019 Nov 12];87(6):1341–58, viii. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610907001041>
29. Remer EM, Baker ME. Imaging of chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2002 Dec [cited 2019 Nov 12];40(6):1229–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033838902000441>
30. Chaya CT, Bhutani MS. Ultrasonography of the pancreas. 6. Endoscopic imaging. *Abdom Imaging* [Internet]. 2007 Jun 5 [cited 2019 Nov 12];32(2):191–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00261-006-9012-4>
31. Tsao T-F, Kang R-J, Tyan Y-S, Gueng M-K, Lee T, Lee S-K. Color Doppler twinkling artifact related to chronic pancreatitis with parenchymal calcification. *Acta radiol* [Internet]. 2006 Jul 30 [cited 2019 Nov 12];47(6):547–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16875329>
32. Kalra MK, Maher MM, Sahani D V., Digmurthy S, Saini S. Current Status of Imaging in Pancreatic Diseases. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 2002 Sep [cited 2019 Nov 13];26(5):661–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12439296>
33. Graziani R, Tapparelli M, Malagò R, Girardi V, Frulloni L, Cavallini G, et al. The various imaging aspects of chronic pancreatitis. *JOP* [Internet]. 2005 Jan 13 [cited 2019 Nov 12];6(1 Suppl):73–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15650290>
34. Siddiqi AJ, Miller F. Chronic pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MR* [Internet]. 2007 Oct [cited 2019 Nov 12];28(5):384–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887217107000534>
35. Nicaise N, Pellet O, Metens T, Devière J, Braudé P, Struyven J, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: interest of IV secretin administration in the evaluation of pancreatic ducts. *Eur Radiol* [Internet]. 1998 Jan 31 [cited 2019 Nov 12];8(1):16–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s003300050330>
36. Gardner TB, Levy MJ. EUS diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2010 Jun [cited 2019 Nov 12];71(7):1280–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510710002506>
37. Pungpong S, Wallace MB, Woodward TA, Noh KW, Raimondo M. Accuracy of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis: a prospective comparison study. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2019 Nov 12];41(1):88–93. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00004836-200701000-00014>
38. Varadarajulu S, Eltoun I, Tamhane A, Eloubeidi MA. Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2007 Sep [cited 2019 Nov 12];66(3):501–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510706035577>
39. DeWitt J, McGreevy K, LeBlanc J, McHenry L, Cummings O, Sherman S. EUS-guided Trucut biopsy of suspected nonfocal chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2005 Jul [cited 2019 Nov 12];62(1):76–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510705005043>
40. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2019 Nov 12];54 Suppl 6(suppl\_6):vi1-28. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2005.065946>
41. BORGSTROM B, DAHLQVIST A, LUNDH G. On the site of absorption of fat from the human small intestine. *Gut* [Internet]. 1962 Dec 1 [cited 2019 Nov 12];3(4):315–7. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.3.4.315>
42. DiMaggio EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 1973 Apr 19 [cited 2019 Nov 12];288(16):813–5. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197304192881603>
43. Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: Pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2003 Mar 15 [cited 2019 Nov 12];17(6):733–50. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2036.2003.01495.x>

44. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR, Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* [Internet]. 1996 Oct 1 [cited 2019 Nov 12];39(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944569>
45. Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, Migliori M, Pezzilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 1999 Jan [cited 2019 Nov 12];44(1):210–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9952246>
46. Lüth S, Teyssen S, Forssmann K, Kölbl C, Krummenauer F, Singer M V. Fecal elastase-1 determination: “gold standard” of indirect pancreatic function tests? *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2001 Oct 8 [cited 2019 Nov 12];36(10):1092–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/003655201750422729>
47. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Aug [cited 2019 Nov 12];16(8):1220–1228.e4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356518300958>
48. Chowdhury SD, Kurien RT, Ramachandran A, Joseph AJ, Simon EG, Dutta AK, et al. Pancreatic exocrine insufficiency: Comparing fecal elastase 1 with 72-h stool for fecal fat estimation. *Indian J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Nov 23 [cited 2019 Nov 12];35(6):441–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27878466>
49. 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 Med* [Internet]. 2012 Mar 7 [cited 2019 Nov 12];117(2):282–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11547-011-0774-6>
50. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2019 Nov 12];37(Supplement\_1):S81–90. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc14-S081>
51. Rickels MR, Bellin M, Toledo FGS, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: Recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology* [Internet]. 2013 Jul [cited 2019 Nov 13];13(4):336–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23890130>
52. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2019 Nov 12];5(4):484–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356507000626>
53. Mullady DK, Yadav D, Amann ST, O’Connell MR, Barmada MM, Elta GH, et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study. *Gut*. 2011 Jan;60(1):77–84.
54. Drewes AM, Bouwense SAWW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. 2017 Sep [cited 2017 Oct 16];17(5):720–31. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S142439031730515X>
55. DiMagno EP, Malagelada JR, Go VL. Relationship between alcoholism and pancreatic insufficiency. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1975 Apr 25 [cited 2019 Nov 12];252(1 Medical Conse):200–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.1975.tb19157.x>
56. Conwell DL, Zuccaro G, Purich E, Fein S, Vargo JJ, Dumot JA, et al. Comparison of endoscopic ultrasound chronic pancreatitis criteria to the endoscopic secretin-stimulated pancreatic function test. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2007 May 13 [cited 2019 Nov 12];52(5):1206–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-006-9469-6>
57. 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* [Internet]. 1993 [cited 2017 Mar 7];54(3):148–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8359556>
58. DiMagno E, Laver P. Human exocrine pancreatic enzyme secretion. In: Go V, editor. *The Pancreas, Biology, Pathobiology and Diseases*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993. p. 275–300.
59. Keller J, Laver P. Pancreatic Enzyme Supplementation Therapy. *Curr Treat Options Gastroenterol* [Internet]. 2003 Oct [cited 2019 Nov 12];6(5):369–74. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11938-003-0039-0>
60. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Vilariño-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut* [Internet]. 2006 Jul 16 [cited 2019 Nov 12];55(7):1056–7. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2006.094912>
61. Sander-Struckmeier S, Beckmann K, Janssen-van Solingen G, Pollack P. Retrospective analysis to investigate the effect of concomitant use of gastric acid-suppressing drugs on the efficacy and safety of pancrelipase/pancreatin (CREON®) in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreas* [Internet]. 2013 Aug [cited 2019 Nov 12];42(6):983–9. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006676-201308000-00014>
62. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O’Toole D, Bardet P, et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2000 Nov [cited 2019 Nov 12];119(5):1324–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11054391>
63. Larsen S, Hilsted J, Tronier B, Worning H. Metabolic control and B cell function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Metabolism* [Internet]. 1987 Oct [cited 2019 Nov 12];36(10):964–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0026049587901338>
64. Couet C, Genton P, Pointel JP, Louis J, Gross P, Saudax E, et al. The prevalence of retinopathy is similar in diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis with or without pancreatectomy and in idiopathic diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 1985 Jul 1 [cited 2019 Nov 12];8(4):323–8. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.8.4.323>
65. 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* [Internet]. 1990 Nov [cited 2019 Nov 12];7(9):815–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.1990.tb01498.x>
66. Gullo L, Stella A, Labriola E, Costa PL, Descovich G, Lab G. Cardiovascular lesions in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 1982 Aug [cited 2019 Nov 12];27(8):716–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01393767>
67. Larsen S. Diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Dan Med Bull* [Internet]. 1993 Apr [cited 2019 Nov 12];40(2):153–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8495594>
68. Nosadini R, del Prato S, Tiengo A, Duner E, Toffolo G, Cobelli C, et al. Insulin sensitivity, binding, and kinetics in pancreatogenic and type I diabetes. *Diabetes* [Internet]. 1982 Apr 1 [cited 2019 Nov 12];31(4 Pt 1):346–55. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diab.31.4.346>
69. Yki-Järvinen H, Kiviluoto T, Taskinen M-R. Insulin resistance is a prominent feature of patients with pancreatogenic diabetes. *Metabolism* [Internet]. 1986 Aug [cited 2019 Nov 12];35(8):718–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3736412>

70. 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* [Internet]. 2010 Sep 24 [cited 2019 Nov 12];164(2–3):144–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167011510001199>
71. Linde J, Nilsson LH, Barany FR. Diabetes and hypoglycemia in chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1977 May 23 [cited 2019 Nov 12];12(3):369–73. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365527709180943>
72. Larsen S, Hilsted J, Philipsen EK, Tronier B, Christensen NJ, Damkjaer Nielsen M, et al. Glucose counterregulation in diabetes secondary to chronic pancreatitis. *Metabolism* [Internet]. 1990 Feb [cited 2019 Nov 12];39(2):138–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1967815>
73. Olesen SS, Nøjgaard C, Poulsen JL, Haas SL, Vujasinovic M, Løhr M, et al. Chronic Pancreatitis Is Characterized by Distinct Complication Clusters That Associate With Etiological Risk Factors. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2019 Apr [cited 2019 Nov 12];114(4):656–64. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00000434-201904000-00021>
74. Olesen SS, Kuhlmann L, Novovic S, Nøjgaard C, Kalaitzakis E, Jensen NM, et al. Association of multiple patient and disease characteristics with the presence and type of pain in chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Jul 17 [cited 2019 Nov 12];jgh.14783. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgh.14783>
75. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* [Internet]. 1995 Dec 20 [cited 2017 Mar 8];274(23):1870–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500538>
76. 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* [Internet]. 1999 Jun [cited 2017 Mar 8];44(6):1107–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10389680>
77. Olesen SS, Bouwense SAWW, Wilder-Smith OHG, van Goor H, Drewes AM, Wilder-Smith OHG, et al. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 Aug [cited 2017 Mar 8];141(2):536–43. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508511004744>
78. 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* [Internet]. 1997 Nov [cited 2019 Nov 12];92(11):2032–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9362186>
79. 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* [Internet]. 2012 Sep [cited 2019 Nov 13];143(3):655–663.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22683257>
80. Delhaye M, Arvanitakis M, Verset G, Cremer M, Devière J. Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2004 Dec [cited 2019 Nov 13];2(12):1096–106. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356504005440>
81. 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 Nov 14 [cited 2017 Mar 8];19(42):7282–91. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i42/7282.htm>
82. Dumonceau J-M, Costamagna G, Tringali A, Vahedi K, Delhaye M, Hittlet A, et al. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2017 Mar 8];56(4):545–52. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2006.096883>
83. Dite P, Ruzicka M, Zboril V, Novotný I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* [Internet]. 2003 Jul [cited 2019 Nov 13];35(7):553–8. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2003-40237>
84. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EAJ, Boermeester MA, Busch OR, et al. Endoscopic versus Surgical Drainage of the Pancreatic Duct in Chronic Pancreatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Feb 15 [cited 2017 Mar 14];356(7):676–84. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa060610>
85. Tyberg A, Karia K, Gabr M, Desai A, Doshi R, Gaidhane M, et al. Management of pancreatic fluid collections: A comprehensive review of the literature. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Feb 21 [cited 2019 Nov 13];22(7):2256–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26900288>
86. Bouwense SAW, Kempeneers MA, van Santvoort HC, Boermeester MA, van Goor H, Besselink MG. Surgery in Chronic Pancreatitis: Indication, Timing and Procedures. *Visc Med* [Internet]. 2019 Apr [cited 2019 Nov 12];35(2):110–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/499612>
87. Köninger J, Seiler CM, Sauerland S, Wente MN, Reidel MA, Müller MW, et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection—a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification (ISRCTN No. 50638764). *Surgery* [Internet]. 2008 Apr [cited 2017 Mar 8];143(4):490–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606008000810>
88. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, Nio Y, Rauws EAJ, Boermeester MA, et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 Nov [cited 2017 Mar 8];141(5):1690–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508511011073>
89. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, Gaia E, Graziani R, Pezzilli R, et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2010 Nov [cited 2019 Nov 12];42 Suppl 6:S381–406. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865810606822>
90. Fankhauser GT, Stone WM, Naidu SG, Oderich GS, Ricotta JJ, Bjarnason H, et al. The minimally invasive management of visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms. *J Vasc Surg* [Internet]. 2011 Apr [cited 2019 Nov 12];53(4):966–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0741521410024626>
91. Butler JR, Eckert GJ, Zyromski NJ, Leonardi MJ, Lillemoe KD, Howard TJ. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding. *HPB (Oxford)* [Internet]. 2011 Dec [cited 2019 Nov 12];13(12):839–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1365182X15303841>
92. Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. *Ann Surg* [Internet]. 2004 Jun [cited 2019 Nov 12];239(6):876–80; discussion 880–2. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000658-200406000-00015>
93. Sikkens ECM, Cahen DL, van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2019 Nov 12];12(1):71–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1424390311000159>
94. Dujsikova H, Dite P, Tomandl J, Sevcikova A, Precechtelova M. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2019 Nov 12];8(6):583–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1424390308000890>

95. 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* [Internet]. 2010 Aug 11 [cited 2019 Nov 12];25(4):362–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1177/0884533610373772>
96. Rasmussen HH, Kondrup J, Staun M, Ladefoged K, Kristensen H, Wengler A. Prevalence of patients at nutritional risk in Danish hospitals. *Clin Nutr* [Internet]. 2004 Oct [cited 2019 Nov 12];23(5):1009–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561404000020>
97. KONDRUP J. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* [Internet]. 2003 Jun [cited 2019 Nov 12];22(3):321–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561402002145>
98. Bang UC, Benfield T, Bendtsen F, Hyldstrup L, Beck Jensen J. The Risk of Fractures Among Patients With Cirrhosis or Chronic Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2019 Nov 13];12(2):320–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23644391>
99. 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* [Internet]. 2008 Mar [cited 2019 Nov 12];6(3):353–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18328440>
100. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr* [Internet]. 2006 Apr [cited 2019 Nov 12];25(2):275–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561406000392>
101. Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* [Internet]. 2011 Jan [cited 2019 Nov 12];98(1):37–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20931620>
102. Rasmussen HH, Irtun O, Olesen SS, Drewes AM, Holst M. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Nov 14 [cited 2019 Nov 12];19(42):7267–75. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3831208%7B%7Dtool=pmcentrez%7B%7Drendertype=abstract>
103. Haas S, Krins S, Knauerhase A, Löhr M. Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *JOP* [Internet]. 2015 Jan 31 [cited 2019 Nov 12];16(1):58–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25640785>
104. Dumasy V, Delhaye M, Cotton F, Deviere J. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2004 Jul [cited 2019 Nov 12];99(7):1350–4. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1111/j.1572-0241.2004.30661.x>
105. Pedersen NT, Andersen BN, Pedersen G, Worning H. Chronic Pancreatitis in Copenhagen. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1982 Oct 19 [cited 2019 Nov 12];17(7):925–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7156887>
106. Luaces-Regueira M, Iglesias-García J, Lindkvist B, Castiñeira-Alvariño M, Nieto-García L, Lariño-Noia J, et al. Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis. *Pancreas* [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 Nov 12];43(2):275–80. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00006676-201403000-00016>
107. Forsmark CE. Management of Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2013 May [cited 2018 Jun 25];144(6):1282–1291.e3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622138>
108. Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, Lopez R, Repas K, Banks PA, et al. High Prevalence of Low-Trauma Fracture in Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2019 Nov 12];105(12):2680–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736937>
109. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2010 Jun [cited 2019 Nov 12];24(3):349–58. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691810000211>
110. Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC, Consensus Committees of the European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases, Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group, International Association of Pancreatology. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. *Pancreatology* [Internet]. 2001 Jan [cited 2019 Nov 12];1(5):405–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1424390301800715>
111. Lowenfels AB, Sullivan T, Fiorianti J, Maisonneuve P. The epidemiology and impact of pancreatic diseases in the United States. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2005 May [cited 2019 Nov 12];7(2):90–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11894-005-0045-6>