Diagnostik og behandling af kronisk pancreatitis

Forfattere og korrespondance

Asbjørn Mohr Drewes (tovholder), Jens Brøndum Frøkjær, Maiken Thyregod Jørgensen, Filip Krag Knop
Camilla Nøjgaard, Ove Schaffalitzky de Muckadell, Søren Schou Olesen, Henrik Højgaard Rasmussen
Amer Hadi, Louise Kuhlmann Asferg

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

Status

Diskuteres på Hindsgavl	06.09.2014
Endelig guideline:	22.01.2015
1. revision:	15.11.2019
2. revision:	05.09.2023
Guideline skal revideres senest:	05.09.2027

Afgrænsning af emnet

Kronisk pancreatitis (KP) menes at være underdiagnosticeret og er præget af udfordrende komplikationer. Udover smerter, eksokrin og endokrin insufficiens optræder en række behandlingskrævende lokale og systemiske komplikationer. Sygdommen har høj morbiditet og mortalitet, og med regionale forskelle i behandling og opfølgning. I det følgende redegøres for den evidensbaserede behandling, og hvor den ikke findes, er der angivet, hvad litteraturen anbefaler. Emnet er stort, hvorfor referencer og tekst er forsøgt begrænset. For grundig gennemgang af de enkelte afsnit, anbefales at konsultere de internationale guidelines i referencelisten.

Liste over forkortelser

ADA: American Diabetes Association, AIP: Autoimmun Pancreatitis, ALP: Alkalisk fosfatase, AMA: Mitokondrie Antistof, AMC: Armmuskeomkreds, ANCA: Anti-Neutrofilocyt Cytoplasma Antistof, BIA: Bioimpedans måling, CT: Computer Tomografi, DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4, DPPHR: Duodenum Preserving Pancreatic Head Resection, DXA: Dexa skanning, ERCP: Endoskopisk Retrograd Cholangio-Pancreatografi, ESWL: Extrakorporal Shockbølge terapi, EUL: Endoskopisk Ultralyd, FNA: Finnålsbiopsi, G-GT: gammaglutamyltransferase, GLP-1: Glucagon-Like Peptide 1, GMA: Granulocyt-Makrofag Antistof, HbA1c: Glykosyleret hæmoglobin, HGS: håndgrebsstyrke, KP: Kronisk Pancreatitis, LPS: Lenght of Stay, MCT: Mellemædede Triglycerider, MDT: Multidisciplinært Team konference, MR: Magnetisk Resonans, MRCP: Magnestisk Resonans Cholangio-Pancreatografi, PEJ: Perkutan endoskopisk jejunostomi, PPDM: Post-Pancreatitis Diabetes Mellitus, PTH: parathyroideahormon, QoL: Livskvalitet, RAP: Recidiverende Akut Pancreatitis, REE: hvilestrofskifte, SGLT2: Sodium-Glucose Co-Transporter 2, SIBO: bakteriel overvækst, TCB: Tru-Cut Biopsi, TSF: Triceps hudfold, TUG: Timed Up and Go test, UL: Ultralyd, WHO: World Health Organization

Quick-guide

Årsager

- Der findes en række årsager til KP som øget alkoholforbrug, rygning, hyperlipidæmi, hæmokromatose, hyperkalkæmi, medicin, obstruktion af ductus pancreaticus, 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 endoskopisk ultralydscanning (EUL) og MR evt. med sekretinstimulation de mest sensitive metoder
- CT med i.v. kontrast er den bedste metode ved mistanke om forværring/komplikation i sygdommen
- EUL vejledt biopsi er kun indiceret, såfremt man mistænker autoimmun pancreatitis eller cancer pancreatis. Biopsi af sidstnævnte i henhold til nationale kliniske retningslinjer (dpcg.gicancer.dk)

Eksokrin insufficiens

- Måling af fedt i fæces eller fækal elastase-1 rekommanderes til screening for moderat til svær eksokrin pancreasinsufficiens
- 13C "*mixed triglycerid breath-test*" kan anvendes til bestemmelse af eksokrin pancreasinsufficiens i tilfælde hvor fæces elastase er i grænseområdet til patologisk

- Behandling med pancreasenzymer er indiceret hos patienter med KP og eksokrin pancreasinsufficiens. Dosering er typisk 50.000 IE lipase under hovedmåltider og halv dosis til mellemmåltider. Parametre som vægtøgning, ophør af steatoré og biokemiske tegn på malassimilation er normalt tilstrækkelige til at evaluere effekten af enzymbehandling
- Protonpumpe hæmmere kan forsøges, hvis ovenstående parametre ikke korrigeres ved enzymsubstitution 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 som minimum få målt HbA1c årligt. Ved prædiabetes eller langvarig svær KP med eksokrin insufficiens bør HbA1c som minimum måles 2 gange om året
- 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
- Patienter med diabetes sekundært til KP udviser et reduceret glukagonrespons og derfor svækket glukosemodregulering, som forværres yderligere af alkoholindtag. Dette medfører øget risiko for hypoglykæmi, hvilket der bør være fokus på i behandlingen
- Behandling af diabetes sekundært til KP er en specialistopgave og bør foregå i diabetesambulatorium

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 udredes og behandles ved debut og ved betydelige ændringer i intensiteten
- Den analgetiske behandling af smerter ved KP følger principperne for kroniske non-maligne smerter med *seriel introduktion* af analgetika med stigende smertestillende potens. Langtidsbehandling med non-steroide antiinflammatoriske midler bør undgås pga. deres udtalte gastrointestinale og kardiologiske 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
- Opioider bør om nødvendigt anvendes kortvarigt og depotpræparater anbefales

Endoskopisk og kirurgisk behandling
- Endoskopisk behandling, kirurgisk intervention og shockbølgelitotripsi kan anvendes hos patienter med vanskeligt behandlelige smerter og plausible makroskopiske forandringer, som ikke kan kontrolleres tilfredsstillende på medicinsk behandling
- Symptomgivende rørstenose af ductus choledochus behandles endoskopisk med anlæggelse af multiple plastikstents eller membrandækket selvekspanderende metalstent. Pancreatiske 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 er insufficient
- Pseudoaneurisme anbefales behandlet med transarteriel embolisering
- Ved frisk trombose af v. lienalis eller v. porta gives antikoagulationsbehandling, se DSGHs guideline ”Splanknisk Trombose” for yderligere. Asymptomatiske gastriske varicer som følge af v. lienalis trombose, kræver ikke behandling, ved blødning gøres embolisering via a. lienalis eller splenektomi

Ernæring
- Den dårlige ernæringstilstand ved KP skyldes manglende indtag af næringsstoffer (eksempelvis grundet alkoholindtag eller smerter), malabsorption og inflammationsbetinget øget metabolisk aktivitet
- 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 pancreasenzymer og analgetika. Ved manglende vægtøgning og/eller steatoré, kan tilskud med mellemkædede triglycerider (MCT) forsøges
- Ved utilstrækkeligt kostindtag suppleres med kosttilskud og sondeernæring, hvor standardpræparater sædvanligvis kan anvendes, alternativt peptidbaserede præparater med mellemkædede triglycerider, hvis enzymtilskud er besværliggjort
- Der er øget risiko for frakturer, hvorfor det anbefales at måle D-vitaminniveauer 1-2 gange årligt samt screene for nedsat knogletæthed.

Neoplasi
- Der er øget risiko for adenokarcinom i pancreas på ca. 4 % årligt, men rutinemæssig screening anbefales kun ved høj risiko for udvikling af pancreas cancer som ved hereditær pancreatitis. Som screeningsmodalitet anbefales EUL med mulighed for biopsi. Hyppigheden af dette indivualiseres. Risikoen for andre cancerformer specielt i mavetarm kanalen er også forøget

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

Baggrund

Diagnose og klassifikation af KP er beskrevet detaljeret i den emneopdelte gennemgang. Der er en række udløsende årsager til KP, hvor forhøjet alkoholforbrug og rygning er dominerende (godt 50-70 %). Incidensen var i et nyere dansk arbejde ca. 10/100.000 personår og prævalensen ca. 150/100.000, men sygdommen er formentlig betydeligt underdiagnosticeret (1). Derfor kan uafklarede patienter med f.eks. diarré, borborygmi, mavesmerter eller diabetes have udiagnosticeret KP (2). Den tidlige fase er typisk domineret af smerter og recidiverende akut pancreatitis (RAP) 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 dansk arbejde har vist at overdødeligheden er ca. 5 gange normalbefolkningens, hyppigst pga. cancer, hvor adenokarcinom i pancreas er dominerende. Der var også øget hyppighed af cerebrovaskulær sygdom, kronisk lungesygdom, peptisk ulcus, diabetes, nyresygdom og frakturer (3). 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 pancreaticus, som kræver gastroenterologisk ekspertise. Behandlingen er i dag multidisciplinær, idet gastroenterologen må inddrage faggrupper som diætister og endokrinologer - samt have et optimalt samspil med primærsektoren vedrørende smertebehandlingen. Desuden må der være tilgang til avancerede teknikker som ERCP, endoskopisk ultralyd og shockbølgelitotripsi. Optimal behandling tilskynder derfor henvisning til centre med den nødvendige ekspertise og erfaring.

Definitioner

KP er en inflammatorisk sygdom i pancreas karakteriseret ved irreversibel fibrose, morfologiske forandringer og destruktion af det normale væv. Det typiske mikroskopiske billede er fibrose og acinar atrofi. Dette fører til eksokrin og endokrin insufficiens, men også ekstrapancreatiske komplikationer såsom malabsorption, smerter og manglende kontrol af den normale funktion af mavetarmkanalen. Diagnosen stilles ved en kombination af kliniske, billeddiagnostiske og funktionelle kriterier uden en universelt anerkendt klinisk definition.

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Evidensniveauet er vurderet udfra GRADE kriterierne og klassificeret mhp. kvalitet af studierne som anbefalingen bygger på, samt styrke af anbefalingen.

Litteratursøgning

Litteratursøgning blev revideret i januar-marts 2023 med vigtigste MESH termer: [chronic pancreatitis], [ethiology], [diabetes mellitus], [hemoglobin A, glycosylated], [cardiovascular disease], [glucose intolerance] [hereditary], [pancreatic cancer], [screening], [surveillance], [complications], [fractures], [osteoporosis], [undernutrition], [weight], [metabolism], [malabsorption], [pancreatic enzyme therapy], [proton pump inhibitor], [pain], [analgesics], [pain treatment], [magnetic resonance imaging], [secretin stimulation]

Emneopdelt gennemgang

1) Hvordan klassificeres og udredes ætiologien til kronisk pancreatitis?

En systematisk tilgang til ætiologien til KP kan opnås ved anvendelse af TIGAR-O klassifikationssystemet, senest opdateret i 2019, figur 1 (2,4). Man bør kunne erkende en årsag hos 80 % med pancreatitis.

Figur 1. TIGAR-O klassifikationssystemet

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

Toksisk-metaboliske

Alkohol anses for at være årsag til ca. 50-70 % af alle tilfælde med KP, andelen er faldende (5). Mængden af alkohol indtaget for at risikere udvikling af KP er usikkert, ofte anføres ≥ 80 g alkohol dagligt (sv.t. 6-7 genstande) over 6-12 år.
Tobaksrygning har de senere år vist sig at være en betydelig risikofaktor for udviklingen af KP, endnu uden enighed om tobaksmængden der kræves (6).
Hyperkalkæmi som ved primær hyperparatyreoidisme kan give KP, men årsagssammenhængen er ikke helt klar (7).
Hæmokromatose er den hyppigste genetiske sygdom blandt kaukasiere (1 pr. 220-250). Jernaflejring i organer, herunder pancreas, kan resultere i KP og sekundær diabetes (8).
Hyperlipidæmi med S-triglyceridniveauer > 10 mmol/l kan bevirke akut pancreatitis og dermed formentlig siden KP, men patogenesen er uklar (9).
Nyresvigt kan bevirke akut pancreatitis. Årsagen synes at være multifaktoriel med risiko for recidiverende anfald og KP. Cirkulerende amylase udskilles renalt, og hyperamylasæmi kan være sekundært til nefropati, uden reel akut pancreatitis (10).
Medicin af forskellig slags kan bevirke akut pankreatitis, og formentlig i visse tilfælde, KP. Eksempler er salicylat, 5-ASA, sulfasalazin og azathioprin (11).
Toksiner som skorpiongift, methylalkohol og visse insekticider kan på tilsvarende vis bevirke KP (12).

Idiopatiske

Andelen af patienter med idiopatisk KP er stigende fra ca. 15 til 25 % de senere år (13). Idiopatisk KP deles i tidligt (< 35 år) eller sent (> 35 år) debuterende. De tidligt debuterende idiopatiske forløb er ofte karakteriseret ved prolongerede svære smerter, men sjældent med morfologisk og funktionel pancreasskade. Patienter med sent debuterende idiopatisk KP har omvendt færre smerter og præsenterer sig primært med ekso- og/eller endokrin insufficiens.
Tropisk idiopatisk KP debuterer ofte i en ung alder hos patienter fra tropiske regioner. *SPINK1-* og *CTRC-*mutationer er associerede med, men ikke alene forårsagende tilstanden (14).

Genetiske

PRSS1-mutationer i kationisk trypsinogen gen bevirker RAP på autosomal dominant vis med ca. 80 % penetrans. Cirka halvdelen med PRSS1-mutationer udvikler KP, og mutationerne opfylder kriteriet til *hereditær pancreatitis*, mens 20 % får den hereditære diagnose ved at opfylde følgende kriteriumkompleks(15);

1a) To 1. grads slægtninge eller
1b) tre eller flere 2. grads slægtninge
2) i to eller flere generationer med idiopatisk RAP og/eller KP

Andelen af patienter der erhverver diagnosen ved kriteriekomplekset forventes at falde med anvendelsen af helgenomsekventering ved analysering af *PRSS1* mutationer. Den nye analysemetode indebærer et underskrevet informeret samtykke i patientens journal vedrørende ” Informeret samtykke til behandling, der indebærer omfattende genetik analyse” , rekvireres via Nationalt Genom Center.

Ved erkendelse af hereditær pancreatitis anbefales henvisning af patient til genetisk vejledning og evt. tilbud om opfølgning på et pancreascenter i Aalborg, Odense eller Hvidovre. Her følges patienterne med skanning af pancreas ved EUL eller MR (individuel frekvens) mhp. tidlig erkendelse af evt. pancreascancer grundet høj risiko for udvikling af denne tilstand. Opfølgning anbefales fra 40-årsalderen alternativt 20 år efter første tilfælde med akut pancreatitis (16).

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

- *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 pancreatitis. *SPINK1* kan inaktivere 20 % af det totale trypsin og kaldes også "first line of defence against pancreatitis", ved mutationer tabes denne funktion.
- *CTRC-* eller chymotrypsin C-mutationer bevirker tab af "second-line of defence against pancreatitis" idet *CTRC* normalt hindrer intraacinær aktivering af trypsinogen og dermed udvikling af akut pancreatitis.
- *CFTR*-mutationer, der er årsagsmekanisme ved *cystisk fibrose,* rammer en cAMP reguleret chloridkanal, der påvirker bikarbonat. Vandpassagen kan bl.a. medføre lungesymptomer, RAP eller blot kronisk/atrofisk pancreatitis. Mekanismen er ikke klarlagt. *CFTR*-mutationer bør henvises til klinisk genetisk afdeling for vejledning og udredning.

PRSS1-, *SPINK1-* og *CTRC*-mutations undersøgelser kan rekvireres via de fleste klinisk genetiske afdelinger i landet elektronisk. Særskilt papirrekvisition kan findes via de enkelte afdelingers hjemmesider.

Alfa-1-antitrypsin mangel anføres ofte som en årsag til KP, men studierne er sparsomme, og sammenhængen er ikke sikkert vist.

Autoimmune

Autoimmun pancreatitis (AIP) præsenterer sig i det akutte stadie ofte med icterus grundet ekstrahepatisk galdegangsobstruktion. Der kan være fokal og ligne en pancreastumor eller vise sig som diffus pancreas forstørrelse ("pølsepancreas"). Histologisk ses lymfoplasmatisk 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 patienter går dog i remission spontant. I den kroniske fase ses pancreasatrofi og tiltagende fibrose, mens gangdilatation og kalcifikationer ses sjældent. Denne pancreatitis er ofte uden smerter, og diagnosen er svær at stille i dette stadie.

Man inddeler AIP i 2 undergrupper: *Type 1* (lymfoplasmatisk skleroserende pancreatitis) anses for at være en IgG4-relateret systemsygdom. IgG4 > 2 gange øvre referenceværdi støtter diagnosen type 1 AIP, men P-IgG4 er normal hos op mod halvdelen af patienterne. *Type 2* (idiopatisk duct-centrisk pancreatitis) anses for at være en pancreasspecifik non-IgG4-medieret sygdom (17).

Cøliaki kan også resultere i RAP.

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

Kronisk inflammatorisk tarmsygdom kan bevirke KP, mekanismen er ikke sikkert erkendt. Opmærksomhed henledes på type 2 autoimmun pancreatitis, som er associeret til patienter med inflammatoriske tarmsygdomme.

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

Recurrent og svær akut pancreatitis

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

Obstruktive årsager

Ductus pancreaticus obstruktion pga. galdesten inkl. *microlithiasis* (< 3 mm i diameter) kan bevirke akut pancreatitis, hvilket kan være en forløber for KP (18). Præampullære, *duodenale divertikler* kan i sig selv, eller associeret med f.eks. "anomalous union of pancreaticobiliary duct", resultere i akut pancreatitis. Choledochocele og pancreatobiliære *tumorer* kan også resultere i pancreatitis, man har estimeret at 5-14 % med benigne og maligne pancreatobiliære tumorer præsenterer sig med pancreatitis (19).

Posttraumatisk. Arvæv ved penetrerende eller stumme traumer såvel som iatrogene ved post-ERCP-pancreatitis. *Sphincter Oddi dysfunktion* refererer til en hypertensiv eller fibrotisk galde- eller pancreasgang, hvor trykket er > 40 mmHg. Man mener at galderefluks eller outflow obstruktion bevirker pancreatitis. *Pancreas divisum* anses i nyere studier ikke i sig selv som forårsagende akut pancreatitis og KP, men tilstanden ses oftere ved patienter med især *CFTR*-mutationer, og den kumulative effekt af dette kan resultere i pancreatitis. Pancreas divisum ses hos ca. 5 % af almen befolkningen og kun ca. 5 % af disse udvikler pancreatitis (20).

Kliniske rekommandationer

- Årsagen til KP findes ved en fyldestgørende anamnese herunder omfattende dispositioner til pancreaslidelse, ekspositioner som medicin, alkohol, tobak og traumer. Der anbefales måling af hæmoglobin, transferrinmætning, ferritin, kreatinin, albumin korrigeret eller ioniseret calcium, faste lipider, IgG med IgG4, cøliakiantistoffer (meget lav kvalitet, stærk anbefaling)
- Testning for *PRSS1* mutationer gøres hvis:
  - andre slægtninge har haft idiopatisk pancreatitis, eller hvis
  - en patient < 25-30 år har haft 2 eller flere tilfælde med akut pancreatitis eller får konstateret KP, uden fund af årsag (lav kvalitet, svag anbefaling)

  I journalen skal der foreligge underskrevet blanket om ”Informeret samtykke til behandling, der indebærer omfattende genetik analyse”.
- Testning for *SPINK1*- og *CTRC*-mutationer bør umiddelbart kun ske i forskningssammenhæng, eller ved specielt ønske om årsagserkendelse (høj kvalitet, stærk anbefaling)
- Svedtest for erkendelse af cystisk fibrose bør være en del af udredningsprogrammet ved børn med akut og kronisk pancreatitis. Af samme grund kan man argumentere for at undersøge for *CFTR*-mutationer hos voksne (meget lav kvalitet, stærk anbefaling)

2) Hvordan stilles diagnosen kronisk pancreatitis?

Der eksisterer ikke et sæt alment accepterede/internationalt anerkendte diagnostiske kriterier for KP (21). Guldstandarden er histologisk undersøgelse hvor kardinaltrækkene er fibrose, tab af acinært væv og duct forandringer (22). Mange kliniske studier mangler en diagnostisk afgrænsning af de undersøgte pancreatitis patienter. Det anbefales at diagnosen KP stilles ud fra en kombination af kliniske, billeddiagnostiske og funktionelle kriterier f.eks. efter de såkaldte ”Mayo-kriterier” (22,23), let modificeret efter danske forhold - se figur 2. Billeddiagnostik har i tiltagende grad erstattet funktionsundersøgelser som f.eks. Lundh’s måltidstest. Billeddiagnostiske forandringer tydende på KP inkluderer kalcifikationer, duktale forandringer, unormale sidegrene, atrofi og fibrose. For yderligere udspecificering henvises til Frøkjær et al 2018 (24).

Figur 2. Diagnostiske kriterier for kronisk pancreatitis

Pancreasforkalkninger set på UL, røntgen eller CT	4 point
Histologi: kronisk inflammation, fibrose, forkalkninger	4 point
Sikre billeddiagnostiske forandringer tydende på kronisk pancreatitis 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 pancreatitis	2 point
Nedsat endokrin funktion: diabetes eller nedsat glucosetolerance	1 point
≥ 4 point = kronisk pancreatitis	

Klinisk rekommendation

- Diagnosen KP kan stilles ved at anvende de i figur 2 anførte kriterier (høj kvalitet, stærk anbefaling)

3) Hvilken billeddiagnostisk modalitet er bedst egnet til at diagnosticere kronisk pancreatitis?

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, som kan vise atrofi, duktale forandringer samt vævskalcifikationer, eventuelle komplikationer samt udelukke anden diagnose (24–27). 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, f.eks. detaljerede ductusforandringer, vævsforandringer, etc. (28–31). 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 (24). MR før og efter gadolinium-kontrast undersøger vævsperfusionen, diffusionsvægtet MR kan vurdere organets væskeindhold

som mål for fibrosegraden, og sekretinstimulation kan give supplerende information om diskrete ductale forandringer (24,29,31). EUL har vist sig brugbar til diagnosticing af tidlig/mild KP, grundet muligheden for at visualisere diskrete morfologiske og strukturelle forandringer (29).

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 EUL og MR med MRCP før og efter sekretinstimulation de bedste metoder til at kortlægge diskrete ductus- og vævsforandringer (moderat kvalitet, stærk anbefaling)

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

CT-scanning med i.v. kontrast er den bedste undersøgelse til at bekræfte tilstedeværelsen af KP (fraset tidlige stadier som ofte ikke kan påvises billeddiagnostisk), kortlægge forværring og komplikationer, inklusiv tilstødte akutte pancreatitis-forandringer (25,30,32). I særlige tilfælde kan supplerende MR-scanning med MRCP give yderligere vigtig information om kommunikation af ansamlinger til pancreasgangen, karakteristik af peripancreatiske ansamlingers indhold, kommunikation mellem ansamlinger, fisteldannelse, osv., hvilket kan være vigtigt 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 pancreasgangen (26,33). Antallet og lokalisation (hovedgang/sidegang, caput/corpus/cauda) af konkrementerne kan bestemmes. Typisk gives ved samme undersøgelse ligeledes i.v. kontrast, som i tvivlstilfælde kan fastlægge om et konkrement er i hovedgangen, i en sidegren, eller om blot en vævsforkalkning. Transabdominal UL kan anvendes, men med begrænsninger (26,34) - se næste afsnit. MR med MRCP er mindre velegnet til at påvise konkrementer i pancreasgangen, og i så fald indirekte som fyldningsdefekt, da konkrementer ikke giver noget signal. For små konkrementer i en let dilateret pancreasgang ses fyldningsdefekter ofte ikke ved MRCP (30). 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 (25).

Kliniske rekommandationer

- CT med i.v. kontrast i 2 faser er den bedste metode til undersøgelse af patient med kendt KP og mistanke om en forværring/komplikation (meget lav kvalitet, svag anbefaling)
- Forudgående CT-scanning uden i.v. kontrast giver mulighed for at kortlægge lokalisation og morfologi af konkrementer i pancreasgangen (moderat kvalitet, stærk anbefaling)

5) Er transabdominal ultralyd brugbart til diagnostik af mistænkt kronisk pancreatitis?

Transabdominal UL kan bruges til at bekræfte diagnosen hos patienter med mistænkt moderat til svær KP, idet atrofi og uregelmæssighed af pancreasvævet, dilatation af pancreasgangen og sidegrenene og større konkrementer kan identificeres (5,35). Transabdominal UL afhænger af lokal erfaring med stor interobservatør variation og tit suboptimalt indblik. Transabdominal UL har ofte ikke tilstrækkelig opløselighed og kvalitet til at kunne fremstille de diskrete forandringer ved tidlig/mild grad af KP (5,25,35–38).

Klinisk rekommandation

- Transabdominal UL er brugbar til at bekræfte tilstedeværelsen af svær grad af KP (lav kvalitet, svag anbefaling)
- Transabdominal UL bør kun bruges hvis CT med iv. kontrast ikke kan udføres

6) Er EUL med finnålsbiopsi brugbar til diagnostik ved mistanke om kronisk pancreatitis?

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. De enkelte kriterier vægter forskelligt i diagnosticeringen, og kombinationen af flere kriterier øger sensitiviteten (40). Kombinationen af MRCP og EUL giver den højeste specificitet (41). Som ved andre billedmodaliteter mangler sammenlignende studier med histologi, som er guldstandarden. 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 (42).

Anvendelsen af EUL-guidet finnålsaspirationsbiopsi (EUL-FNA) eller tru-cut biopsi (EUL-TCB) med det formål at stille diagnosen KP, kan ikke anbefales (40,43). Mistænker man derimod cancer (eller autoimmun pancreatitis), og EUL fremstiller en fokal proces i pancreas, 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 pancreas 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 (moderat kvalitet, stærk anbefaling)
- EUL-FNA/EUL-TCB med det formål at stille diagnosen KP kan ikke anbefales (lav kvalitet, svag anbefaling).
- Derimod er EUL-FNA/EUL-TCB indiceret, hvis man mistænker ikke-resektabel cancer pancreatis hvor onkologisk behandling overvejes og der derfor er behov for bioptisk verifikation (moderat kvalitet, stærk anbefaling)

7) Hvorledes defineres, diagnosticeres, behandles og monitoreres eksokrin pancreasinsufficiens?

Ved KP sker en reduktion af eksokrin og endokrin funktion pga. tabet af acinære celler og ø-celler uden direkte sammenhæng mellem duktale forandringer og funktionstab (44). Forekomsten af eksokrin og endokrin insufficiens menes at stige ved tiltagende sygdomsvarighed og rygning, samt andre sygdomme med påvirkning af pancreas (cystisk fibrose, akut pancreatitis, diabetes, cøliaki og Morbus Crohn) (45–50). Enzymsekretionen kan reduceres til under 10% af det normale, før intraluminal fedtfordøjelse nedsættes og steatoré (fæces-fedt >7 g/døgn) udvikles (51). Derved indgår eksokrin pancreasinsufficiens som et understøttende og ikke definitorisk kriterie for diagnosen KP (21). Assimilation af kulhydrat- og proteindigestionen er mindre afhængig af pancreasenzymer, da intestinale enzymer faciliterer kulhydrat- og proteinfordøjelsen (52). Steatoré ledsages ofte af diarré og stort fæcesvolumen, afhængig af fedtmængde og type.

Eksokrin pancreasinsufficiens ved kronisk pancreatitis defineres ud fra én af følgende:

a) Fæcesfedt udskillelse > 14 g/døgn (sikkert nedsat fedtassimilation) eller
b) Fæcesfedt udskillelse 7-14 g/døgn og samtidig malnutrition (vægttab) og/eller malassimilation (nedsatte koncentrationer af vitamin B12 og de fedtopløselige A, D, E eller K) eller
c) Fæces-elastase < 200 mikrogram/g og samtidig malnutrition eller diarré uden anden forklaring.

Metoderne til vurdering af den eksokrine pancreasfunktion måler enten den direkte pancreassekretion, de sekundære effekter af enzymmanglen eller benytter billedmodaliteter. Generelt er ingen metode optimal, og målinger forenelige med eksokrin pancreasinsufficiens afhænger af metoden.

Både fæces-elastase, opsamling af fæces fedt i 3 døgn og 13C ”mixed triglycerid breath-test” kan anvendes ved screening for eksokrin pancreasinsufficiens. Det anbefales, at målingerne foretages ved begrundet mistanke grundet malnutrition og malassimilation samtidigt med vanlig udelukkelse af andre årsager til diarre.

Fæces-elastase måling kan anvendes til bestemmelse af moderat til svær eksokrin pancreasinsufficiens (53–58). Metoden er lettilgængelig, nem at udføre uden forberedelse og er den primære metode hos 87% af pancreas-eksperter (59). Værdier < 200 mikrogram/g afføring har en sensitivitet på 60-100 %. Specificiteten er lav, idet diarré medfører en nedsat værdi pga. fortynding. Opstart af enzym-substitution anbefales ved fæces-elastase < 100 mikrogram/g.

Fæces-fedtmåling i 3 døgn på fedtfikseret diæt (100 g/døgn) kan anvendes til kvantitering af moderat til svær pancreasinsufficens (51,58). Øget fæces-fedt > 7 g/døgn (1,9 mmol/døgn) ses først ved nedsættelse af den eksokrine funktion til < 10 %. Metoden er besværlig for patienten og kræver god compliance. Dertil kan steatoré være forårsaget af andre gastrointestinale lidelser.

13C ”mixed triglycerid breath-test” kan påvise moderat til svær eksokrin pancreasinsufficiens med høj sensitivitet (ca. 90 %) dog uden mulighed for at skelne mellem pancreatogen steatoré og andre former for intestinal malabsorption (53,54,58). Nedsat leverfunktion eller lungefunktion samt tyndtarmssygdomme kan mindske testens følsomhed. Metoden anvendes visse steder i Europa og på få centre i Danmark med forventning om større udbredelse.

Lundh's måltidstest betragtes ofte som ”guld standard” til bestemmelse af mild, moderat og svær eksokrin pancreasinsufficiens inddelt afhængig af koncentrationen af amylase/lipase i duodenalsekretet (51,58). Hvis øvrige metoder til at screene for eksokrin pancreasinsufficiens er negative og der fortsat er mistanke om

begyndende eksokrin pancreasinsufficiens, kan Lundh's måltidstest anvendes. Metoden er dog kun tilgængelig på enkelte centre i Danmark.

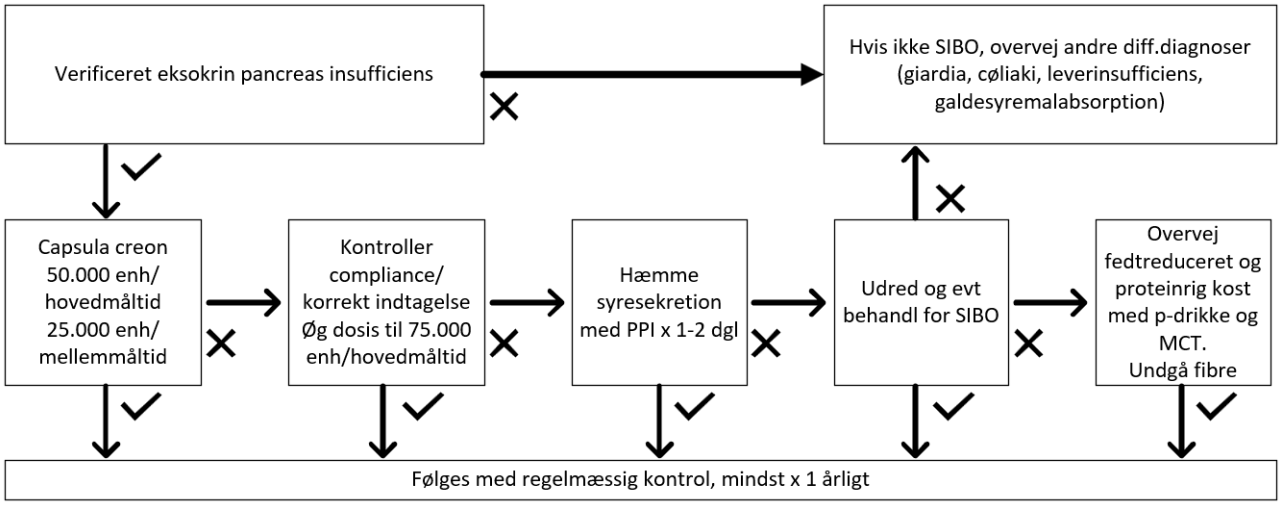
Sekretinstimuleret MRCP er beskrevet til bestemmelse af moderat til svær eksokrin pancreasinsufficiens med en rimelig specificitet, men i få studier (58,60), se spørgsmål 6.

Eksokrin pancreasinsufficiens ved KP er korreleret med en øget risiko for død (HR 2,59, P<0,003) (61). Trods manglende undersøgelser til at sammenligne forskellige doseringer af pancreasenzymkapsler, er der evidens for at indtagelse reducerer fæcesfedt udskillelse og afføringshyppighed (62,63). De pH-sensitive, enterocoatede mikrosfæriske granula med højt lipaseindhold beskytter enzymerne mod ventriklens syre og udtømmes i duodenum, hvor coatningen disintegreres ved pH > 5,5. Biotilgængeligheden af enzymbehandlingen varierer betydeligt, og hos op til 40 % af patienterne må man øge dosis (64). Dette skyldes ukoordineret tømning fra ventriklen af enzymer og føde og ventrikelsyrens inaktivering af enzymerne.

Kapslerne indtages i begyndelsen, under eller umiddelbart efter måltidet (65), se figur 3. Den rekommanderede dosis er 50.000 (Ph Eur) enheder lipase til hovedmåltiderne og halv dosis til mellemmåltiderne. Optagelse af fedt og energi kan øges ved dosisøgning til 75.000 enheder per måltid, hvilket kan benyttes ved manglende effekt af mindre doser, samt ved at supplere med samtidig indtagelse af protonpumpehæmmere trods begrænset evidens for effekt (66–68).

Den kliniske effekt monitoreres ud fra afføringskonsistens og hyppighed, effekt på legemsvægten og korrektion af de biokemiske tegn på malassimilation. Ved manglende klinisk respons, overvejes andre forhold og konkurrerende tilstande: dårlig komplians, cøliaki, bakteriel overvækst (SIBO), cancerudvikling. Især SIBO er korreleret med eksokrin pancreasinsufficiens og ses hos hver tredje patient med KP (69).

Figur 3. Behandling af eksokrin pancreasinsufficiens



Kliniske rekommandationer

- Eksokrin pancreasinsufficiens defineres som inadækvat pancreasenzymaktivitet forårsaget af enten insufficient enzymproduktion, -aktivering eller tidlig -nedbrydning (moderat kvalitet, stærk anbefaling)
- Ved diagnosticering af KP bør man teste den eksokrine funktion (moderat kvalitet, stærk anbefaling)
- Hvis patienten ved opfølgning udvikler tegn på malnutrition eller malassimilation, bør man revurdere den eksokrine funktion (lav kvalitet, stærk anbefaling)
- Måling af fæceselastase rekommanderes til diagnostik af moderat til svær grad af eksokrin pancreasinsufficiens ved patienter med tegn på malassimilation (moderat kvalitet, stærk anbefaling)
- Måling af fæcesfedt over 3 døgn på fedtfikseret diæt (100 g/døgn) rekommanderes til kvantitering af moderat til svær steatoré (moderat kvalitet, stærk anbefaling)
- 13C ” mixed triglycerid breath-test” kan anvendes til bestemmelse af moderat til svær eksokrin pancreasinsufficiens (lav kvalitet, stærk anbefaling)
- Behovet for enzymer hos asymptomatiske patienter er omdiskuteret (meget lav kvalitet, svag anbefaling)
- Behandling med pancreasenzymer er indiceret hos patienter med KP, eksokrin pancreasinsufficiens og kliniske tegn herpå (høj kvalitet, stærk anbefaling)

Ved manglende effekt af pancreasenzymer trods korrekt indtagelse og øget dosering med supplerende protonpumpehæmmere, skal andre årsager til malassimilation overvejes (moderat kvalitet, stærk anbefaling)

8) Hvordan defineres og stilles diagnosen diabetes sekundært til kronisk pancreatitis?
Diagnosen post-pancreatitis diabetes (PPDM) defineres som ”diabetes opstået som følge af pancreatitis”. *American Diabetes Association”* (ADA) klassificerer diagnosen under kategorien "*Specific types of diabetes due to other causes*" (70). PPDM bør kodes som DK86 (kronisk pancreatitis) + DE13 (anden diabetes) og indberettes til Dansk Voksen Diabetes Database.

PPDM defineres ud fra det glykæmiske niveau som ved type 2-diabetes. Siden 2011 har man kunnet stille diagnosen diabetes ved måling af glykosyleret hæmoglobin (HbA1c) (56). I dag kan diabetes stilles på 4 måder:

- HbA1c ≥ 48 mmol/mol*
- Fasteplasmaglukose (målt efter minimum 8 timers faste) ≥ 7.0 mmol/l*
- 2-timers plasmaglukose ≥ 11.1 mmol/l under 75 g-oral glukosetolerancetest*
- Klassiske hyperglykæmisymptomer (f.eks. polyuri og polydipsi) + plasmaglukose ≥ 11.1 mmol/l

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

Klinisk kan det være vanskeligt at skelne mellem PPDM hos en patient med KP eller om KP er tilkommet oveni en eksisterende diabetes, særligt hos det store antal personer med uerkendt type 2-diabetes. Diagnosen vil i de tilfælde afhænge af a) tidsforløbet, hvormed de to tilstande udvikles (PPDM opstår efter KP), og b) 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) (71). Monitoreringen og behandlingen hos en diabetespatient, der udvikler KP, bør justeres til pancreatitspecifikke forhold såsom risiko for hypoglykæmi, se spørgsmål 13 for yderligere.

Kliniske rekommandationer
- Diagnosen PPDM defineres som ”diabetes opstået som følge af KP” (√)
- Diabetes hos en patient med KP diagnosticeres ud fra det glykæmiske niveau (og evt. symptomer på hyperglykæmi) ligesom det gælder hos patienter med type 2-diabetes (√)

9) Hvordan er forløbet af smerter hos patienter med kronisk pancreatitis?
Abdominale smerter er det dominerende symptom ved KP og opleves hos hovedparten af patienterne i løbet af deres sygdomsforløb. Smerten beskrives ofte som dyb og borende og lokaliseret i epigastriet med udstråling til ryg. Fødeindtagelse kan provokere smerterne og være ledsaget af kvalme og opkastninger. Smerteforløbene er uforudsigelige og kan veksle mellem akutte smerteanfald afløst af smertefrie intervaller (45 % af patienterne) eller have karakter af en kronisk smerteprofil med konstante smerter med periodevis eksacerbationer (55 % af patienterne)(72). Smerterne ændrer ofte profil hvis patienterne observeres over flere år, men ophør af smerter hos patienter med svær eksokrin og endokrin dysfunktion (end-stage” KP) er formodentlig sjældent(73). 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 (51,72). For mere uddybende information henvises til (74).

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). Smertemønsteret ændres ofte over tid og kan give anledning til revurdering af den analgetisk behandling (moderat kvalitet, stærk anbefaling).

10) Hvilke årsager til smerter bør udredes og behandles hos patienter med kronisk pancreatitis?
Smerter hos patienter med KP er komplekse og involverer flere smertemekanismer som 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 (52,74).

- *Ekstra-pancreatiske komplikationer:*
    - Peptisk ulcus har ca. 6 gange øget forekomst hos patienter med KP i forhold til baggrundsbefolkningen (3)
    - Duodenalstenose
    - Pancreatisk rørstenose (stenose af ductus choledochus' intrapancreatiske forløb)
    - Bivirkninger til medicin f.eks. opioidinduceret tarmdysfunktion
    - Iskæmi af andre organer
    - Bakteriel overvækst i tyndtarmen
    - Komplikationer til endoskopi og kirurgi

- *Pancreatiske komplikationer:*
    - Pseudocyster
    - Konkrementer og strikturer i ductus pancreaticus
    - Akut i kronisk pancreatitis
    - Pancreascancer

Udredning og behandling af disse komplikationer og tilstande er gennemgået 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 (√)

11) Er risikoen for udvikling af diabetes øget hos patienter med kronisk pancreatitis 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 %) (75). Disponerende faktorer omfatter tidlig udvikling af pancreatiske kalcifikationer, rygning, mandligt køn, varighed af KP og familiær disposition for diabetes. Risikoen for udvikling af diabetes er ligeledes højere hos patienter med eksokrin insufficiens og vice versa (76). 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) (77). Patienter med KP og prædiabetes har formentlig en svært forøget risiko for at udvikle PPDM. 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 monitorers rigidt for udvikling af hyperglykæmi og diabetes.

Kliniske rekommandationer

- Patienter med KP har høj risiko for udvikling af PPDM (moderat kvalitet, stærk anbefaling)
- Ikke-diabetiske patienter med KP bør få målt HbA1c minimum 1 gang om året (meget lav kvalitet, stærk anbefaling)
- Patienter med KP og prædiabetes bør få målt HbA1c minimum 2 gange om året; det samme gælder patienter med langvarig KP, pancreatiske kalcifikationer og eksokrin pancreasinsufficiens (meget lav kvalitet, stærk anbefaling)

12) Hvordan skal diabetes sekundært til kronisk pancreatitis behandles?

PPDM opstår som konsekvens af den fibroinflammatoriske destruktion af de insulinproducerende betaceller i det endokrine pancreasparenkym (de langerhanske øer) (78). Typisk debuter PPDM langsomt som ved type 2-diabetes, men kan sjældent også præsentere sig akut som ved type 1-diabetes med svær symptomgivende hyperglykæmi. Insulinresistens rolle i patofysiologien er fortsat uklar (79,80). Generelt er patienter med PPDM slanke og mere insulinfølsomme end patienter med type 2-diabetes (81). Glukagon fra pancreatiske 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 til patienternes hyperglykæmi. Hos patienter med PPDM, er der vist både hyperglukagonæmi (82) og reduceret eller endog manglende glukagonrespons og derfor svækket glukosemodregulering ved hypoglykæmi (83). Ligeledes viser studier nedsat modregulatorisk væksthormonrespons (84). Risikoen for hypoglykæmi er således høj hos patienter med KP og sekundær diabetes (85). Ydermere er det velkendt, at alkoholoverforbrug som er en risikofaktor for KP, medfører en signifikant forøget risiko for hypoglykæmi.

Tidligt i forløbet vil insulinbehandlingen af PPDM typisk tilsvare almindelig insulinbehandling af type 2-diabetes (dog typisk med lavere doser på grund af deres ofte intakte insulinfølsomhed). Senere i forløbet og i takt med den kontinuerlige fibroinflammatoriske destruktion af insulinproducerende betaceller kan der blive behov for at tillægge hurtigvirkende insulin til måltider.
Der foreligger ingen interventionsstudier, der har undersøgt glukosesænkende behandlinger (hverken livsstilsbehandling og/eller farmakologisk behandling) hos patienter med PPDM. 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 med omlægning af en evt. uhensigtsmæssig livsstil ved sygdomsdebut.

Tabel 1. Behandling af post-pancreatitis diabetes

Sværhedsgrad	Behandlingsmuligheder
Mild (HbA1c < 64)	1. **Metforminbehandling** • Førstevalg hvis der ikke er kontraindikationer og patienten tolererer det • Minimer gastrointestinale bivirkninger ved langsom optitrering • Associeret med reduceret dødelighed (86) 2. **Andre antidiabetika** • Normalt uhensigtsmæssige. • Sulfonylureastoffer - stor risiko for hypoglykæmi • Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere – mistanke om risiko for akut pancreatitis • Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-receptoragonister – vægttab og mistanke om risiko for akut pancreatitis • sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2)-hæmmere – vægttab • glitazoner – risiko for osteoporotiske frakturer og hjertesvigt • acarbose – risiko for gastrointestinale bivirkninger

Svær
(HbA1c ≥ 64)
	1. **Metforminbehandling**
	2. **Langtidsvirkende insulinbehandling**
	• Ofte behov for basalinsulin som supplement (71)
	• Forsigtigt optitrering grundet øget risiko for hypoglykæmi
	• Mål for fasteblodglukosemålinger: 5-7 mmol/l
	• F.eks:
	  • 0,15 enheder langtidsvirkende insulin pr. kg × 1
	  • Øge eller reducere med ca. 2 enheder hver 2.-3. dag i henhold til fasteblodglukosemåling
	3. **Hurtigvirkende insulinbehandling**
	• Senere i forløbet
	• Start med største måltid på dagen og siden til alle måltider
	• Alternativt langtids- og huurtigvirkende insulin gives som insulinblandingspræparater
	Kontinuerlig glukosemonitorering
	• Kan overvejes i udvalgte tilfælde
	• Manglende evidens om effekt

Behandlingen tilpasses baseret på patientens stabilitet, herunder kalorie- og alkoholindtagelse, smertestillende behandling (obs påvirkning af ventrikeltømningen og dermed postprandiale blodglukosekoncentrationer) og andre relevante faktorer.	

Kliniske rekommandationer

- Behandlinger associeret med hypoglykæmi (sulfonylureastoffer og insulin) bør bruges med stor forsigtighed (moderat kvalitet, svag anbefaling)
- Der bør etableres individualiserede behandlingsmål på baggrund af svingninger i blodglukose, tendens til hypoglykæmi, varighed af diabetes og kardiovaskulær komorbiditet (meget lav kvalitet, stærk anbefaling)
- Ved mild debut / tidlig opsporing af PPDM (HbA1c < 64 mmol/mol ved debut) kan man forsøge at behandle med metformin (meget lav kvalitet, stærk anbefaling)
- I svære tilfælde (HbA1c ≥ 64 mmol/mol ved debut) eller progression af PPDM kan langtidsvirkende insulin (basalinsulin) tillægges metforminbehandling – og ved yderligere progression evt. måltidsinsulin alternativt insulinblandingspræparater (meget lav kvalitet, stærk anbefaling)
- Øvrige antidiabetika er i de fleste tilfælde uhensigtsmæssige i behandlingen af PPDM (meget lav kvalitet, stærk anbefaling)

- Behandling af PPDM er en specialistopgave og bør foregå i diabetesambulatorium (meget lav kvalitet, stærk anbefaling)

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

Fra tværsnitsstudier vides, at patienter med PPDM, har samme høje prævalens af specielt retinopati, men også nefropati og neuropati som andre patienter med diabetes (87,88). Et prospektivt kohortestudie fandt ligeledes en øget risiko for udvikling af mikrovaskulære komplikationer blandt patienter med PPDM sammenlignet med type 2-diabetes (89). Der foreligger ikke interventionsstudier, hvor man har forsøgt at modificere risikoen for mikrovaskulær sygdom ved hjælp af antidiabetisk behandling hos patienter med PPDM. Det anbefales, at patienterne monitoreres for udvikling af og/eller progression i retinopati (fundusfoto), nefropati ((eGFR, urinalbumin:kreatininratio)) og/eller neuropati (fodstatus og vibrationssans ved hjælp af biothesiometri) svarende til patienter med andre former for diabetes.

Et dansk prospektivt kohorte studie peger på, at patienter med KP og PPDM har øget risiko for makrovaskulære sygdomme svarende til forholdene ved type 2-diabetes (85). Der foreligger ikke interventionsstudier, hvor man har forsøgt at modificere risikoen for makrovaskulære sygdomme. Mange patienter med KP har et stort tobaksforbrug og anden uhensigtsmæssig livsstil, hvilket kan komplicere kausaliteten bag makrovaskulære sygdomme. Gængse retningslinjer bør overvejes ved patienter med PPDM og behov for lipidsænkende, antihypertensiv, evt. antitrombotisk medicin og hjælp til rygestop.

Kliniske rekommandationer

- Patienter PPDM 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 (moderat kvalitet, svag anbefaling)
- Flere studier peger på, at patienter med KP også har øget risiko for makrovaskulære sygdomme (moderat kvalitet, svag anbefaling)
- Hjælp til rygestop bør tilbydes og behandling med lipidsænkende, antihypertensiv og evt. antitrombotisk medicin bør overvejes til disse patienter (lav kvalitet, svag anbefaling)

14) Hvordan skal diabetes sekundært til kronisk pancreatitis monitoreres?

På grund af den progredierende natur, asymptomatiske forværring i glykæmisk kontrol, øget risiko for mikro- og makrovaskulær sygdom og formodet positive effekt af kontinuerlig god glykæmisk kontrol, bør patienter med PPDM monitorers grundigt med halvårlige eller kvartalsmæssige kontroller. Monitoreringen bør som udgangspunkt foregå i endokrinologisk regi.

Kliniske rekommandationer

- Der anbefales halvårlige eller kvartalsmæssige kliniske kontroller med måling af vægt, blodtryk og HbA1c. Herudover bør der spørges ind til hypoglykæmiepisoder og der kan efter behov opfordres til at rapportere forskellige former for hjemmeblodsukkermålinger (fra ugentlig fasteblodsukker til 7-punkts blodsukkerprofiler (før og 1½ time efter hvert hovedmåltid samt ved sengetid)) (√)
- Én gang om året kan kontrollen 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 (f.eks. ved hjælp af biothesiometri) (√)

15) Har rygestop og alkoholabstinens indflydelse på smerter hos patienter med kronisk pancreatitis?

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 (90). Rygestop og alkohol abstinens anbefales derfor til alle patienter, om end betydningen for smerter er mindre sikkert klarlagt (91).

Klinisk rekommandation

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

16) Hvad er den optimale medicinske behandling af smerter hos patienter med kronisk pancreatitis?

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”)(92). Ofte vil paracetamol være første valg, hvorimod non-steroide antiinflammatoriske midler bør undgås pga. deres udtalte gastrointestinale bivirkninger. Ved behov for stærkere analgetika kan tramadol anvendes inden behandling baseret på stærke opioider initieres. I et randomiseret studie havde tramadol færre gastrointestinale bivirkninger end morfin i ækvipotente doser (93). Såfremt sufficient smertestillende effekt ikke opnås på tramadol vil behandling baseret på stærke opioider være sidste valg. Sædvanligvis vil første valg være en depotformulering af en μ-opioid agonist evt. kombineret med en hurtigvirkende formulering ved gennembrudssmerter. Der henvises til Sundhedsstyrelsens anbefalinger i forhold til yderligere information om valg af præparat. Ved manglende effekt kan opioidrotation forsøges. Et enkelt randomiseret studie sammenlignede plasterformulering (Fentanyl®) med depot morfin tabletter hos patienter med smerter pga. KP. Der var ingen forskel i smertestillende effekt, hvorimod der var flere bivirkninger ved plasterformuleringen(94). 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. Generelt må længerevarende opioidbehandling frarådes, specielt hos patienter med addiktivt potentiale, for retningslinjer se (95,96).

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 i 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 (97). Resultaterne er siden reproduceret i et studie hvor gabapentin blev suppleret med antioxidanter (98).

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 angrebspunkter 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. I en metaanalyse fra 1997 kunne man dog ikke dokumentere nogen smertestillende effekt af enzymbehandling, og på det foreliggende evidensgrundlag kan enzymer ikke anbefales til smertebehandling (99).

Antioxidanter til smertebehandling ved KP blev præsenteret for mere end tre årtier siden. Den foreslåede smertestillende mekanisme er en antiinflammatorisk og blokerende effekt på frie radikaler i pancreas. En række små ukontrollerede undersøgelser viste en klinisk relevant smertestillende effekt, men i en større og velgennemført placebokontrolleret undersøgelse havde antioxidanter ingen smertestillende effekt (100).

Coeliacus blokader og splanknicektomi ved KP har haft effekt i kasuistiske meddelelser og ukontrollerede studier. Behandlingen har en plads ved maligne smerter og kan f.eks. gennemføres med endoskopisk ultralyd (101). 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 på lang sigt forværre smerterne (102). Da behandlingen samtidig kan ledsages af lokale komplikationer og bivirkninger (blodtryksfald og diarré) er den forladt de fleste steder (101,103). Akupunktur har effekt i blindede forsøg men effekten er kortvarig (104). 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 (105). For mere uddybende gennemgang af smertebehandling henvises til (74,106).

Smertebehandling kan optimeres ved at undersøge smertesystemet med kvantitativ sensorisk testning suppleret med relevante spørgeskemaer for angst, depression m.v. Dette har vist at man i flere tilfælde kan skræddersy behandlingen til den enkelte patient, men denne type udredning og behandling foregår stadig kun i protokolleret sammenhæng (106).

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 (”WHOs analgetiske trappe”) (meget lav kvalitet, svag anbefaling)
- Langtidsbehandling (> 2 uger) med non-steroide antiinflammatoriske midler bør undgås pga. deres udtalte gastrointestinale og kardiologiske bivirkninger (meget lav kvalitet, svag anbefaling)
- Adjuverende analgetika (f.eks. tricykliske antidepressiva, duloxetin, gabapentinoider) anbefales såfremt tilfredsstillende smertekontrol ikke opnås på monoterapi (moderat kvalitet, stærk anbefaling)
- Ved svære smerter kan *kombinationsbehandling* anvendes for at opnå en hurtigere smertekontrol og nedsætte risikoen for sensibilisering af smertesystemet (meget lav kavlitet, svag anbefaling)

- Enzymer har ingen plads i behandling af smerter ved kronisk pancreatitis (høj kvalitet, stærk anbefaling imod)
- Antioxidanter har ingen plads i behandling af smerter ved kronisk pancreatitis (moderat kvalitet, stærk anbefaling imod)
- Blokader af de afferente nerver er forladt de fleste steder pga. den kortvarige effekt og potentielle risiko for smerteforværring/bivirkninger. Andre neuromodulationsbehandlinger, som elektrisk stimulering af rygmarven, har heller ingen effekt i dobbeltblinde undersøgelser (moderat kvalitet, stærk anbefaling)

***17) Er endoskopisk terapi og shockbølgelitotripsi effektiv til behandling af smerter hos patienter med dilateret ductus pancreaticus*?**

Der er dårlig sammenhæng mellem gangsystemets morfologi, pancreasfunktion og smerter, og oplevelse af smerter er tillige påvirket af angst, opioidafhængighed, central sensibilisering og udvikling af neuropatiske smerter. Der foreligger en række ukontrollerede behandlingsserier med varierende resultater. Behandlingen omfatter papillotomi af pancreasostiet, dilatation af stenoser, stenknusning, stenekstraktion og indsættelse af stents. I mere end halvdelen af tilfældene er det ikke muligt at opnå stenfri ductus pancreaticus. I disse tilfælde og næsten altid ved sten større end 5 mm anvendes ekstracorporal shockbølgeterapi (ESWL). Er der ved kontrol efterladte stenfragmenter udhentes disse endoskopisk. Et systematisk review og meta-analyse (107) rapporterede efterfølgende smertefrihed hos 64%, komplet fjernelse af sten hos 70% og komplikationer i form af pancreatitis og cholangitis hos henholdsvis 4 og 1%. I en enkelt kontrolleret undersøgelse (108) var ESWL alene tilstrækkeligt. Peroral pancreatoskopi med intraductal lithotripsi angives i færre og små serier at have samme effekt, men er mere ressourcekrævende. Der er ingen direkte sammenligninger. Stenoser på ductus pancreaticus ballon- eller bougie dilateres efterfulgt af anlæggelse af størst mulige, evt multiple, plastik stent, der skiftes hver 2-3 måned. Behandlingstid 6-12 måneder. Resultaterne er dårligere ved langvarig smerteanamnese, opioidforbrug og høj alder.
Andre indikationer for endoskopisk behandling af smerter er pseudocyster, der kan behandles transpapillært eller transmuralt (fra ventrikel eller duodenum) - se senere.

Kliniske rekommandationer

- Endoskopisk behandling kan anvendes ved KP med vedvarende smerter og obstruktion samt dilatation af ductus pancreaticus (lav kvalitet, stærk anbefaling)
- ESWL har en plads ved obstruerende sten, der er større end 5mm eller på anden måde vanskelige at behandle (lav kvalitet, stærk anbefaling)

18) Kan pancreatitisbetinget rørstenose af ductus choledochus og pseudocyster behandles endoskopisk?

Indsættelse af enkelt 10F plastik stent er på kort sigt effektiv til behandling af icterus eller cholangitis, men næsten alle stenoser recidiverer efter stentfjernelse. Tolv måneders behandling med indsættelse af multiple (størst mulige antal) 10F plastikstents er non-inferiort ved sammenligning med membrandækket (fully covered) selvekspanderende metalstent - ca. 75% er stenose fri efter yderligere 12 måneders observation (109). Der er færre procedurer (2,6 versus 3,9) og kortere proceduretid ved anvendelse af metalstents, men ingen forskel i bivirkninger (23 versus19%). Ikke-membrandækkede metalstents bør undgås af risiko for indgroet væv. Endoskopisk behandling er ikke indiceret ved asymptomatisk dilatation af ductus choledochus med mindre der er mistanke om cancer eller betydelige biokemisk tegn på cholestase (P-Basisk fosfatase forhøjet x 2-3 er foreslået). Choledochusstenosen giver sjældent smerter.
Cyster betinget af obstruktion eller ruptur af ductus kan med succes behandles med indsættelse af transpapillær stent (110) hvorimod cyster efter pancreasnekrose som regel bedst behandles med transmural anlæggelse af cystogastrisk eller cystoduodenal stent, der ligeledes foretrækkes ved cyster >5cm. Succesrate er >90% (111,112). Asymptomatiske cyster behandles ikke medmindre der er kompression af større kar eller manglende regression af store cyster efter > 6 uger. Der er dog ikke enighed herom. Drænage er kontraindiceret ved blødende pseudoaneurisme i cyste. Endoskopisk behandling er sammenlignet med kirurgisk behandling i fire randomiserede underundersøgelser (113–116) - der var ingen forskel i mortalitet, men endoskopisk behandling var, på trods af flere procedurer, fordelagtig hvad angår umiddelbar QoL, indlæggelsestid, komplikationer og hospitalsudgifter. EUS-vejledt drænage foretrækkes såfremt cysten er i tæt kontakt til mavetarmkanalen. Generelt kan perkutan drænage ikke anbefales.

Kliniske rekommandationer

- Symptomgivende pancreatitbetinget rørstenose kan behandles endoskopisk med indsættelse af multiple 10F plastik stents eller heldækkede, selvekspanderende metalstents (lav kvalitet, stærk anbefaling)
- Ved cyster <5cm og stenose eller brud på ductus pancreaticus anvendes primært transpapillær stentning (moderat kvalitet, stærk anbefaling)
- Pancreatiske pseudocyster med tæt kontakt til mavetarmkanal behandles med EUS-vejledt transmural stentning (moderat kvalitet, stærk anbefaling)

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

Hovedindikationen er svært invaliderende smerter med medicinsk og endoskopisk behandlingssvigt. Der kan desuden være indikation for kirurgisk behandling ved mistanke om malignitet,, ved vanskeligt behandlelig stenose af duodenum, ductus choledochus eller ductus pancreaticus. Ved smerter og stenoser på choledochus eller pancreaticus er muligheden for endoskopisk behandling førstevalg, men kirurgisk behandling i form af lateral pancreaticojejunostomi (evt. med enukleation af caput pancreatis) har i kontrollerede forsøg på selekterede materialer haft bedre smertelindrende effekt end endoskopisk behandling (111,117)

Kliniske rekommandationer

- Kirurgisk behandling af smerter kan ved KP være indiceret ved dilatation af ductus pancreaticus > 5mm (lav kvalitet, stærk anbefaling)
- Resektion kan være indiceret såfremt der efter grundig udredning fortsat er mistanke om cancer pancreatis (meget lav kvalitet, stærk anbefaling)

20) Er der morfologiske kriterier, som indikerer hvilken form for kirurgisk intervention som bør foretrækkes?

Ved operation for smerter er dilatation af hovedudførselsgang afgørende. I litteraturen er dilatation defineret varierende, men ofte anses 5mm bred ductus pancreaticus for at være dilateret. Desuden er forekomst af inflammatorisk pseudotumor i caput pancreatis vigtig idet sygdommen menes vedligeholdt heraf. Effekten af resektion + drænage er dog ikke direkte sammenlignet med drænage alene.

Klinisk rekommandation

- Ved overvejelser om operation for smerter ved KP anbefales billeddiagnostisk vurdering mhp inflammatorisk pseudotumor og dilateret hovedgang (meget lav kvalitet, stærk anbefaling)
- Kombineret resektion og drænage anbefales ved inflammatorisk pseudotumor. Er der blot dilateret ductus +/- sten og strikturer kan en udvidet lateral pancreaticojejunostomi være tilstrækkelig (meget lav kvalitet, stærk anbefaling)

21) Hvornår er det rette tidspunkt for kirurgisk intervention?

Opioidforbrug samt årelang ineffektiv medicinsk/endoskopisk behandling er risikofaktorer for dårligt resultat af kirurgisk behandling (118). Tidlig kirurgisk behandling er associeret med bedre smertelindring og bevarelse af eksokrin funktion samt færre efterfølgende interventioner (111,117,119). En kontrolleret randomiseret undersøgelse af tidlig kirurgi versus primær endoskopisk behandling af 88 patienter med obstruktiv smertegivende KP viste signifikant færre smerter hos kirurgisk behandlede i de efterfølgende 18 måneder (120). Kirurgisk behandling benyttes formentlig for sjældent og for sent.

Kliniske rekommandationer

- Kirurgisk behandling bør ikke udsættes unødigt og altid overvejes efter 1 års forgæves endoskopisk/medicinsk behandling af smerter (lav kvalitet, stærk anbefaling)
- Beslutning herom anbefales truffet ved MDT-konference med deltagelse af kirurg, gastroenterolog samt person fra smerteenhed (meget lav kvalitet, ekspert holdning)

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

Valg af operationstype afhænger især af om der er inflammatorisk infiltrat (pseudotumor) i caput pancreatis idet det i disse tilfælde er afgørende at fjerne dette. Indgrebene kan være:

-Duodenumbevarende resektion af caput pancreatis med pancreaticojejunostomi (Beger procedure eller modificeret Beger/Berne procedure)
-Lokal resektion af pseudotumor med pancreaticojejunostomi (Frey procedure)
Disse operationer (Duodenum Preserving Pancreatic Head Resection, DPPHR) er i kontrollerede randomiserede studier (121–125) sammenlignet indbyrdes og med forskellige former for pancreaticoduodenectomi, der har højere postoperativ morbiditet og mortalitet og dårligere korttidsresultater hvad angår smertekontrol og eksokrin funktion. Indbyrdes giver DPPHR-procedurerne stort set de samme resultater, dog er Berne proceduren kortere og drænagen af mere distale dele af pancreas bedre ved Freys procedure. Er der ikke behov for resektion af pseudotumor anbefales ved dilateret ductus pancreaticus en lateral pancreaticojejunostomi a.m. Partington-Rochelle (126). Sikker drænage af caput pancreatis kræver udvidet åbning af ductus fra 1-2 cm fra milthilus til 1 cm fra duodenum. Distal pancreatectomi anbefales ikke pga. øget risiko for eksokrin insufficiens. Ved operation for *groove pancreatitis* foretrækkes duodenopancreatectomi a.m. Whipple.

Kliniske rekommandationer

- Ved inflammatorisk pseudotumor i caput pancreatis er lokal resektion med pancreaticostomi (Freys procedure) den foretrukne procedure (moderat kvalitet, stærk anbefaling)
- En udvidet lateral pancreaticojejunostomi (partington-Rochelle) er standard ved behov for drænage af dilateret ductus såfremt der ikke er inflammatorisk pseudotumor (lav kvalitet, stærk anbefaling)

23) Hvad er langtidseffekten af kirurgisk behandling?

Der foreligger ingen placebokontrollerede studier. Sammenlignes kirurgi med endoskopisk behandling er der efter fem år fundet smertefrihed hos 37% og 14% (117) og smertelindring hos 80% og 38% (126). I sammenligning af Beger og Frey procedurerne fandt man smertefrihed hos 52-60%, smertelindring hos 95-94%, forbedret livskvalitet hos 67%, morbiditet på 30-40%, udvikling af diabetes hos 57-60%, udvikling af eksokrin pancreasinsufficiens hos 74-76% og ingen forskelle mellem de to procedurer (127). Mangel på placebokontrollerede forsøg vanskeliggør en præcis effektestimering.

Klinisk rekommandation

- Efter flere års opfølgning opnås smertefrihed hos mindre end 60%, en del flere får smertelindring, mens mange har efter flere år endokrin og eksokrin insufficiens (meget lav kvalitet, svag anbefaling)

24) Hvordan behandles pseudoaneurismer på a.lienalis og miltvenetrombose?

Pseudoaneurisme opstår når en pseudocyste efter akut eller kronisk pancreatitis eroderer et større intra- eller peripancreatisk kar og skal mistænkes ved pludseligt indsættende smerter og tegn på gastrointestinal blødning hos patient med KP. Det kan dreje sig om såvel øvre som nedre gastrointestinal eller intraperitoneal blødning. I sjældne tilfælde ses ” hæmosuccus pancreaticus” med blødning via papilla Vateri. Tilstanden påvises ved CT-angio. Der er ingen kontrollerede studier, men publicerede serier (128). Den primære behandling er transarteriel embolisering.
Miltvenetrombose på baggrund af pancreatitis blev fundet hos 14% i en meta-analyse af 805 patienter - hyppigst efter akut pancreatitis. Splenomegali og varicer påvistes hos halvdelen, ¾ var gastriske. Varicebløding optrådte hos 12% (129). Blødningsrisiko er 4 gange øget såfremt varicer detekteres ved endoskopi, men stadig så lav at profylaktisk splenectomi ikke skønnes indiceret (130). Der findes ikke kontrollerede studier som undersøger behandlingen af miltvenetrombose eller komplikationer i form af blødning fra gastroøsofageale varicer ved KP, ligesom af betydning af anti-koagulation er tvivlsom ved akut pancreatitis.

Kliniske rekommandationer

- Ved akutte abdominalsmerter og tegn på blødning hos patienter med KP udføres CT-angio (meget lav kvalitet, stærk anbefaling)
- Pseudoaneurisme på a.lienalis anbefales behandlet med transarteriel embolisering (meget lav kvalitet, stærk anbefaling)
- Efter blødning fra gastriske varicer anbefales splenectomi eller miltembolisering (meget lav kvalitet, svag anbefaling)

25) Hvordan påvirker kronisk pancreatitis ernæringstilstanden og metabolismen?

Ernæringstilstanden hos patienter med KP korrelerer med to væsentlige faktorer: manglende indtag af næringsstoffer (grundet alkoholindtag 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, som er stærkt associeret med malabsorption af fedt (131). Hvis den eksokrine og endokrine pancreasfunktion reduceres mere end 90 %, opstår fedtmalabsorption og diabetes. Den gastriske lipase kan kun delvist kompensere for tabet af pancreaslipasen. Kulhydratfordøjelsen opretholdes pga. spytamylase og enzymer i tyndtarmen. Proteinfordøjelsen opretholdes ligeledes til sent i forløbet af den proteolytiske aktivitet i ventriklen, som fortsættes i tyndtarmsepitelet 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 findes hos 25 % af patienter med KP (132). B12-vitaminmangel kan skyldes nedsat proteaseaktivitet. Få studier har undersøgt hyppigheden af underernæring hos patienter med KP. BMI er fundet lav (< 20 kg/m^2) hos ca. 1/3 af ambulante patienter, og knap 1/3 er fundet i ernæringsrisiko ved screening med " Nutrition Risk Screening 2002 system " . Trods normal pancreasfunktion har patienter med KP nedsat muskelmasse og fedtmasse, 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 eksempelvis pga. alkoholindtag, smerter, malabsorption samt øget metabolisk aktivitet betinget af inflammation (lav kvalitet, stærk anbefaling)

26) Har ernæringstilstanden hos patienter med kronisk pancreatitis klinisk betydning?

Generelt har patienter i ernæringsrisiko et øget antal komplikationer, nedsat livskvalitet, nedsat funktionsniveau, større sygelighed og dødelighed (133). 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 (lav kvalitet, stærk anbefaling)

27) Hvordan vurderes ernæringstilstanden hos patienter med kronisk pancreatitis?

Der henvises til SST vejledning om Underernæring: Opsporing, behandling og opfølgning af borgere og patienter i ernæringsrisiko. En vurdering af ernæringstilstanden inkluderer en vurdering af kliniske symptomer, pancreasfunktion, 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 inkludere vitamin A, D, K, mineraler og sporstoffer og kontrolleres 1-2 gange årligt .

Pancreasfunktion: se de tidligere afsnit.

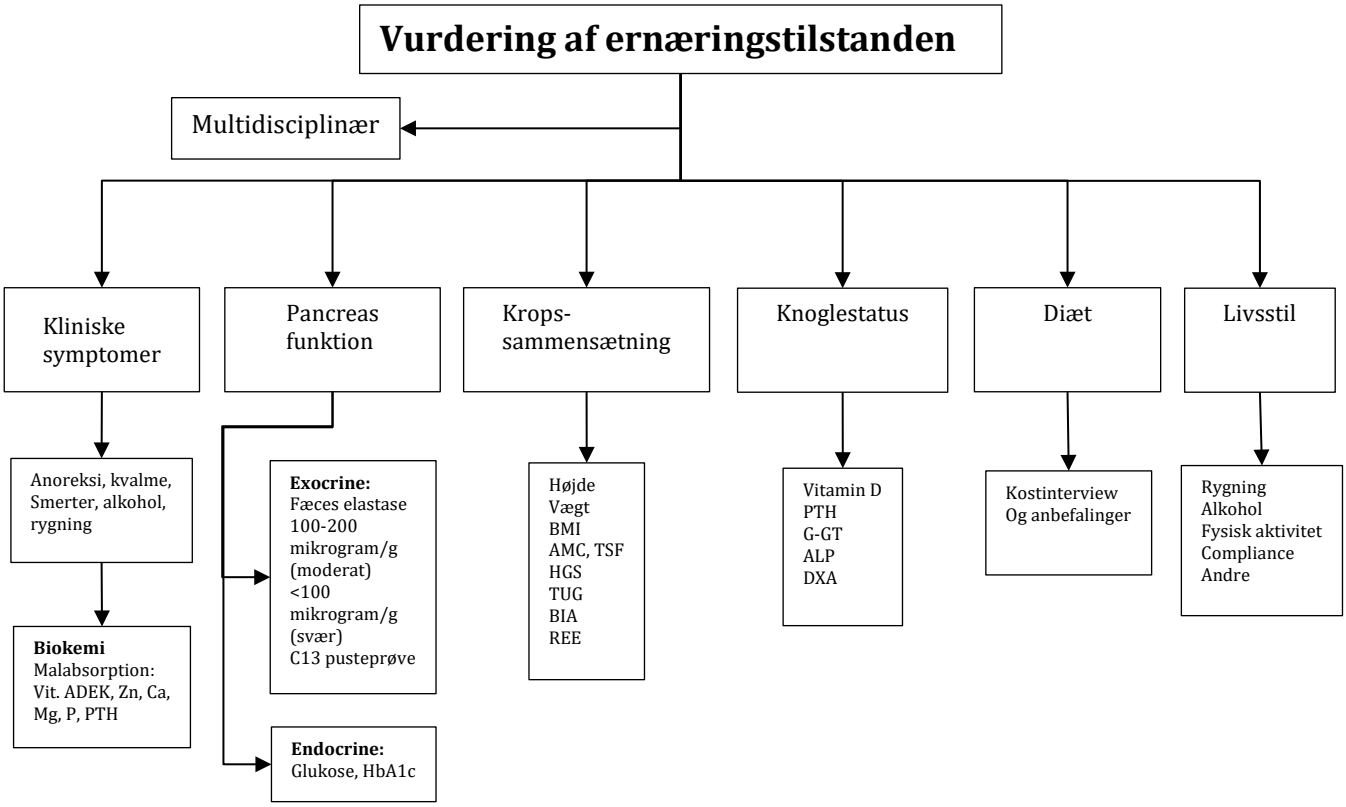
Kropssammensætning: Fordi vægt og BMI ikke afspejler muskel- og fedtmasse, og da patienter med normalt BMI kan have nedsat muskelmasse og dermed muskelfunktion, som yderligere kan give anledning til f.eks. postoperative komplikationer, bør måling af kropssammensætning udføres med regelmæssige intervaller, bl.a. med bioimpedansmåling (134). 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 osteopeni og osteoporose, tilrådes DXA-scanning regelmæssigt (49), se også afsnit 31.

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(135).

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 = håndgrebsstyrke, TUG = timed up and go test, BIA = bioimpedansmåling, REE = hvilestofskifte, PTH = parathyroideahormon, G-GT = gammaglutamyltransferase, ALP = alkalisk fosfatase, DXA = dexaskanning

Kliniske rekommandationer

- Alle patienter med KP bør indenfor 24 timer efter indlæggelsen samt ved ambulant årskontrol undersøges for ernæringsrisiko ved anvendelse af værktøjet NRS 2002, og patienter i ernæringsrisiko undersøges for om de opfylder kriterierne for diagnosen underernæring (meget lav kvalitet, svag anbefaling)
- Alle patienter i ernæringsrisiko bør have udført en grundigere multidisciplinær vurdering af ernæringstilstanden. Det anbefales at denne inkluderer en vurdering af kliniske symptomer, biokemi, pancreasfunktion, kropssammensætning herunder vurdering af energi- og proteinbehov, knoglestatus, diætvejledning og samtale om livsstil (meget lav kvalitet, svag anbefaling)

28) Hvordan behandles patienter med kronisk pancreatitis i ernæringsrisiko?

Ernæringsintervention skal sikre et tilstrækkeligt energi- og proteinindtag samt indtag af mikronæringsstoffer, nedsætte graden af malabsorption og nedsætte andre risikofaktorer som f.eks. alkohol og rygning. Behandling af pancreasinsufficiens inkluderer diætetisk rådgivning og tilskud af pancreasenzymer. Omkring 80 % af alle patienter kan behandles ved en kombination af analgetika, kostvejledning og pancreasenzymtilskud, omkring 10-15 % har behov for tilskudsdrikke, 5 % for sondeernæring og kun få parenteral ernæring (1 %)(136).
Der anbefales flere små måltider (4-8 gange dagligt). Kulhydrater begrænses under hensyntagen til en evt. diabetes. 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 diæt med 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, alternativt peptidbaserede præparater med MCT, særligt hvis enzymtilskud er besværliggjort. Perkutan endoskopisk jejunostomi (PEJ) anvendes ved længerevarende behov for sondeernæring (> 3 uger). Mulighederne for at modulere immunsystemet med specifikke næringsstoffer kaldes immunonutrition, og det er vist at særligt n-3, arginin, glutamin og nukleotider kan nedsætte postoperative komplikationer ved større abdominale indgreb, anastomoselækage og LOS (137). 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 pancreasenzymer og analgetika. Ved manglende vægtøgning og/eller steatoré, kan MCT-tilskud forsøges (moderat kvalitet, svag anbefaling)
- Ved utilstrækkeligt kostindtag suppleres med kosttilskud og sondeernæring, hvor standardpræparater sædvanligvis kan anvendes, alternativt peptidbaserede med MCT, hvis enzymtilskud er besværliggjort (meget lav kvalitet, svag anbefaling)
- Præoperativ immunonutrition til større kirurgiske indgreb samt tidlig postoperativ ernæring kan anbefales (lav kvalitet, svag anbefaling)

29) Hvordan monitoreres patienter med kronisk pancreatitis i ernæringsrisiko?

Monitorering af patienter i ernæringsrisiko gøres ved at foretage kostregistrering af energi- og proteinindtag samt ved at følge vægten (138). 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 (høj kvalitet, stærk anbefaling)

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

Ved KP belastes kroppen blandt andet 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, som er ca. 70% højere end alders- og kønsmatchede kontroller (136,139). Derudover øger rygning risikoen for knoglefrakturer (45,46,48,49). Næsten hver fjerde patient med KP udvikler osteoporose (140), hvorfor det anbefales at screene disse patienter for D-vitaminmangel og nedsat knogletæthed. Behandling med pancreasenzymkapsler i tilfælde af eksokrin pancreasinsufficiens er korreleret med øget knogletæthed (139).

Kliniske rekommandationer

- Det anbefales at måle D-vitaminniveauer 1-2 gange årligt samt screene disse patienter for nedsat knogletæthed og derefter følge de rekommandationer denne screening afstedkommer (meget lav kvalitet, svag anbefaling)

31) Er der øget risiko for pancreascancerudvikling ved kronisk pancreatitis?

Ca. 5 % med KP vil over en 20-års periode udvikle pancreascancer. Erkendes en pancreascancer allerede ca. 1 år efter diagnosticering med KP, skyldes den kroniske pancreatitis, at tumor bevirker duktobstruktion (141). Risikoen for udvikling af pancreascancer ved KP er øget med en faktor 16, hvis man samtidig er ryger med en faktor 25 (142). Den relative risiko for pancreascancerudvikling er 13 % ved KP, ved hereditær pancreatitis er den angivet til 70 % (143), men er formentligt lavere.

Klinisk rekommandation

- Man anser hereditær pancreatitis for at være en høj-risiko-gruppe mhp. udvikling af pancreascancer (høj kvalitet, svag anbefaling)

32) Skal man screene rutinemæssigt for pancreascancerudvikling ved kronisk pancreatitis?

Der henvises til de tidligere afsnit.

Kliniske rekommandationer

- Rutinemæssig screening anbefales kun ved patienter med høj risiko for udvikling af pancreascancer som ved hereditær pancreatitis. Screeningen anbefales foretaget via protokollerede forskningsprojekter (høj kvalitet, stærk anbefaling)
- Screeningen anbefales foretaget fra 40 års alderen eller 20 år efter første anfald med akut pancreatitis (lav kvalitet, svag anbefaling)

- Som screeningsmodalitet anbefales EUL med mulighed for finnålsaspiration. Skelnen mellem maligne eller præmaligne forandringer og inflammation er svær for alle billedmodaliteter (moderat kvalitet, stærk anbefaling)
- Tumormarkører som CA19-9 bør ikke anvendes rutinemæssigt til screening for pancreascancerudvikling, specificiteten og sensitiviteten er for lille, men bedres i en symptomatisk population (moderat kvalitet, svag anbefaling)

Interessekonflikter

AMD, JBF, MTJ, FKK, CN, OSM, SSO, HHR, AH og LKA: Ingen interessekonflikter

Referencer

1. Olesen SS, Mortensen LH, Zinck E, Becker U, Drewes AM, Nøjgaard C, et al. Time trends in incidence and prevalence of chronic pancreatitis: A 25-year population-based nationwide study. United Eur Gastroenterol J [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Apr 30];9(1):82–90. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1177/2050640620966513
2. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. Lancet [Internet]. 2011;377(9772):1184–97. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61852-1
3. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Bendtsen F, Beck Jensen JE. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: A Danish nationwide matched-cohort study. Gastroenterology. 2014;146(4):989-994.e1.
4. Whitcomb DC. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. Clin Transl Gastroenterol [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Feb 28];10(6). Available from: /pmc/articles/PMC6613863/
5. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology. 2001 Feb;120(3):682–707.
6. 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 [cited 2020 Dec 16];54(4):510–4. Available from: www.gutjnl.com
7. Bai HX, Giefer M, Patel M, Orabi AI, Husain SZ. The Association of Primary Hyperparathyroidism With Pancreatitis. 2012;
8. Phatak PD, Bonkovsky HL, Kowdley K V. Hereditary Hemochromatosis: Time for Targeted Screening. 2008 [cited 2023 Feb 28]; Available from: www.annals.org
9. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am. 1990 Dec;19(4):783–91.
10. 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. 1995;90(11):2002–5.
11. Meczker Á, Hanák L, Párniczky A, Szentesi A, Er B, Hegyi P. Analysis of 1060 Cases of Drug-Induced Acute Pancreatitis. 2020 [cited 2023 Sep 26]; Available from: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.016
12. Bartholomew C, McGeeney KF, Murphy JJ, Fitzgerald O, Sankaran H. Experimental studies on the aetiology of acute scorpion pancreatitis. Br J Surg. 1976 Oct;63(10):807–10.
13. Joergensen M, Brusgaard K, Crüger DG, Gerdes AM, De Muckadell OBS. Incidence, Prevalence, Etiology, and Prognosis of First-Time Chronic Pancreatitis in Young Patients: A nationwide cohort study. Dig Dis Sci. 2010;55(10):2988–98.
14. Witt H, Bhatia E. Genetic aspects of tropical calcific pancreatitis. Rev Endocr Metab Disord. 2008;9(3):213–26.
15. 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. 2004;2:252–61.
16. Goggins M, Alexander Overbeek K, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. Gut. 2020;69(1):7–17.
17. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis. Pancreas. 2011 Apr;40(3):352–8.
18. Cook ME, Bruun NH, Davidsen L, Drewes AM, Olesen SS. Multistate model of the Natural History of Inflammatory Pancreatic Diseases: A Nationwide Population-based Cohort Study. Gastroenterology [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 15];165(6):1547–57. Available from: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.08.042.
19. Okada A, Nakamura T, Higaki J, Okumura K, Oguchi Y. Congenital dilatation of the bile duct in 100 instances and its relationship with anomalous junction. Surg Gynecol Obs. 1990;171(4):291–8.
20. Bertin C, Pelletier AL, 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. 2012;107(2):311–7.
21. Schneider A, Løhr 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. 2007;42(2):101–19.
22. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP, et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology. 1994 Nov;November 1(5):1481–7.
23. Layer P, Melle U. Chronic pancreatitis: definition and classification for clinical practice. Clin Pancreatol Pract Gastroenterol Surg. 2005;180–6.
24. Brøndum Frøkjaer J, 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 [cited 2023 Feb 28];18:764–73. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.08.012
25. Elmas N. The role of diagnostic radiology in pancreatitis. Eur J Radiol [Internet]. 2001 [cited 2023 Feb 28];38:120–32. Available from: www.elsevier.nl/locate/ejrad
26. Kwon RS, Brugge WR. New advances in pancreatic imaging. Curr Opin Gastroenterol. 2005;21:561–7.
27. Lankisch PG. The problem of diagnosing chronic pancreatitis. Dig Liver Dis [Internet]. 2003 [cited 2023 Feb 28];35:131–4. Available from: www.elsevier.com/locate/dld
28. 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 1 [cited 2023 Feb 28];203(2):435–41. Available from: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.203.2.9114101
29. 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 Stimulation1. Radiology [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2023 Feb 28];214(3):849–55. Available from: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.214.3.r00mr24849
30. Hakimé A, Giraud M, Vullierme MP, Vilgrain V. [MR imaging of the pancreas]. J Radiol. 2007 Jan 1;88(1):11–25.
31. 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;96(3):226—231. Available from: http://europepmc.org/abstract/MED/9850716
32. Kim DH, Pickhardt PJ. Radiologic Assessment of Acute and Chronic Pancreatitis. Surg Clin North Am. 2007;87(6):1341–58.
33. Remer EM, Baker ME. Imaging of chronic pancreatitis. Radiol Clin North Am. 2002;40(6):1229–42.
34. Chaya CT, Bhutani MS. Ultrasonography of the pancreas. 6. Endoscopic imaging. Abdom Imaging [Internet]. 2007 Apr 8 [cited 2023 Feb 28];32(2):191–9. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-006-9012-4
35. 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;47(6):547–8. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02841850600690371
36. Kalra MK, Maher MM, Sahani D V., Digmurthy S, Saini S. Current status of imaging in pancreatic diseases. J Comput Assist Tomogr. 2002;26(5):661–75.
37. Graziani R, Tapparelli M, Malagò R, Girardi V, Frulloni L, Cavallini G, et al. The various imaging aspects of chronic pancreatitis. J Pancreas. 2005;6(1):73–88.

38. Siddiqi AJ, Miller F. Chronic Pancreatitis: Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging Features. Semin Ultrasound CT MRI. 2007;28(5):384–94.
39. Nicaise N, Pellet O, Metens T, Devière J, Brandé P, Struyven J, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: Interest of IV secretin administration in the evaluation of pancreatic ducts. Eur Radiol. 1998;8(1):16–22.
40. Gardner TB, Levy MJ. EUS diagnosis of chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2023 Feb 28];71(7):1280–9. Available from: http://www.giejournal.org/article/S0016510710002506/fulltext
41. Pungpapong 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. 2007;41(1):88–93.
42. Varadarajulu S, Eltoum I, Tamhane A, Eloubeidi MA. Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study. Gastrointest Endosc [Internet]. 2007 [cited 2023 Feb 28];66(3):501–9. Available from: www.giejournal.org
43. 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 [cited 2023 Feb 28];62(1):76–84. Available from: www.mosby.com/gie
44. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. Gut. 2005;54(suppl_6):1–28.
45. Luaces-Regueira M, Iglesias-Garcia J, Lindkvist B, Castiñeira-Alvariño M, Nieto-Garcia L, Lariño-Noia J, et al. Smoking as a Risk Factor for Complications in Chronic Pancreatitis. Pancreas. 2014;43(2):275–80.
46. Forsmark CE. Management of Chronic Pancreatitis. Gastroenterology [Internet]. 2013 May 1 [cited 2021 Feb 6];144(6):1282–91. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.008
47. 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. 2007;5(4):484–8.
48. 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. 2010 Dec;105(12):2680–6.
49. Bang UC, Benfield T, Bendtsen F, Hyldstrup L, Beck Jensen J-E. . Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Feb;12(2):320–6.
50. Dumasy V, Delhaye M, Pharm D, Deviere J. Fat Malabsorption Screening in Chronic Pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2004;99(7):1350–4.
51. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. N Engl J Med. 1973 Apr;288(16):813–5.
52. DiMagno EP, Malagelada JR, Go VLW. Relationship Between Alcoholism and Pancreatic Insufficiency. Ann N Y Acad Sci. 1975;252(1):200–7.
53. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: A novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. Gut. 1996;39(4):580–6.
54. Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, Migliori M, Pezzilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. Dig Dis Sci. 1999;44(1):210–3.
55. Lüth S, Teyssen S, Forssmann K, Kölbel C, Krummenauer F, Singer M V. Fecal elastase-1 determination: “gold standard” of indirect pancreatic function tests? Scand J Gastroenterol. 2001 Oct;36(10):1092–9.
56. 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;16(8):1220-1228.e4. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.027
57. 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;35(6):441–4. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s12664-016-0714-4
58. Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: Pancreatic function testing. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17(6):733–50.
59. de Rijk FEM, van Veldhuisen CL, Besselink MG, van Hooft JE, van Santvoort HC, van Geenen EJM, et al. Diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: An international expert survey and case vignette study. Pancreatology. 2022 May 1;22(4):457–65.
60. 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 Medica. 2012;117(2):282–92.
61. De La Iglesia-Garcia D, Vallejo-Senra N, Iglesias-Garcia J, López-López A, Nieto L, Domínguez-Muñoz JE. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. J Clin Gastroenterol. 2018;52(8):e63–72.
62. Barkin JA, Barkin JS. Effect of Pancrelipase Therapy on Exocrine Pancreatic Insufficiency Symptoms and Coefficient of Fat Absorption Associated With Chronic Pancreatitis. Pancreas [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 12];50(2). Available from: www.pancreasjournal.com
63. De La Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: Systematic review and meta-Analysis. Gut. 2017;66(8):1474–86.
64. DiMagno E, Layer 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.
65. Keller J, Layer P. Pancreatic Enzyme Supplementation Therapy. Curr Treat Options Gastroenterol. 2003 Oct;6(5):369–74.
66. 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. 2006;55(7):1056–7.
67. 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. 2013;42(6):983–9.
68. Erchinger F, Kristine Øvre AN, Malene Aarseth M, Engjom T, Brønstad I, Dimcevski G, et al. Fecal fat and energy loss in pancreas exocrine insufficiency: the role of pancreas enzyme replacement therapy Fecal fat and energy loss in pancreas exocrine insufficiency: the role of pancreas enzyme replacement therapy. Scand J Gastroenterol [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 12];53(9):1132–8. Available from: https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=igas20
69. Kurdi B El, Babar S, Iskandarani M El, Bataineh A, Lerch MM, Young M, et al. Factors That Affect Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. 2019 [cited 2023 Apr 12]; Available from: http://links.lww.com/CTG/A93ClinicalandTranslationalGastroenterology2019;10:e00072.https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000072
70. Association AD, Committee PP. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 13];45(Suppl. 1):517–38. Available from: https://doi.org/10.2337/dc22-S002
71. 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. 2013;13(4):336–42.
72. 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 1;60(1):77–84.
73. Kempeneers MA, Issa Y, Verdonk RC, Bruno M, Fockens P, Goor H Van, et al. Pain patterns in chronic pancreatitis : a nationwide longitudinal cohort study. Gut. 2020;70(9):1724–33.
74. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. Pancreatology. 2017;17(5):720–31.
75. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. Gastroenterology. 2000;119(5):1324–32.
76. Olesen SS, Poulsen JL, Novovic S, Nøjgaard C, Kalaitzakis E, Jensen NM, et al. Multiple risk factors for diabetes mellitus in patients with chronic pancreatitis: A multicentre study of 1117 cases. United Eur Gastroenterol J. 2020;8(4):453–61.
77. 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. 1987 Oct 1;36(10):964–7.
78. Larsen S. Diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. Dan Med Bull. 1993;40(2):153–62.
79. 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. 1982;31(4):346–55.
80. Yki-Järvinen H, Kiviluoto T, Taskinen MR. Insulin resistance is a prominent feature of patients with pancreatogenic diabetes. Metabolism. 1986;35(8):718–27.
81. Olesen SS, Svane HML, Nicolaisen SK, Kristensen JK, Drewes AM, Brandslund I, et al. Clinical and biochemical characteristics of postpancreatitis diabetes mellitus: A cross-sectional study from the Danish nationwide DD2 cohort. J Diabetes [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Apr 13];13(12):960–74. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1753-0407.13210
82. 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;164(2–3):144–50. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.regpep.2010.05.011
83. Linde J, Nilsson LH, Barany FR. Diabetes and Hypoglycemia in Chronic Pancreatitis. Scand J Gastroenterol. 1977;12:369–73.
84. Larsen S, Hilsted J, Philipsen EK, Tronier B, Christensen NJ, Nielsen MD, et al. Glucose counterregulation in diabetes secondary to chronic pancreatitis. Metabolism. 1990;39(2):138–43.
85. Olesen SS, Viggers R, Drewes AM, Vestergaard P, Jensen MH. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Severe Hypoglycemia, and All-Cause Mortality in Postpancreatitis Diabetes Mellitus Versus Type 2 Diabetes: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Diabetes Care [Internet]. 2022 Jun 2 [cited 2023 Apr 13];45(6):1326–34. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/45/6/1326/144848/Risk-of-Major-Adverse-Cardiovascular-Events-Severe
86. Cho J, Scragg R, Pandol SJ, Goodarzi MO, Petrov MS. Antidiabetic Medications and Mortality Risk in Individuals With Pancreatic Cancer–Related Diabetes and Postpancreatitis Diabetes: A Nationwide Cohort Study. Diabetes Care [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Apr 13];42(9):1675–83. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/42/9/1675/36287/Antidiabetic-Medications-and-Mortality-Risk-in
87. 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. 1985;8(4):323–8.
88. Larsen S, Hilsted J, Philipsen EK, Lund-Andersen H, Parving H -H, Worning H. A Comparative Study of Microvascular Complications in Patients with Secondary and Type 1 Diabetes. Diabet Med. 1990;7(9):815–8.
89. Lee N, Park SJ, Kang D, Jeon JY, Kim HJ, Kim DJ, et al. Characteristics and Clinical Course of Diabetes of the Exocrine Pancreas: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Diabetes Care [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Apr 13];45(5):1141–50. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/45/5/1141/144609/Characteristics-and-Clinical-Course-of-Diabetes-of
90. Olesen SS, Nøjgaard C, Poulsen JL, Haas SL. Chronic Pancreatitis Is Characterized by Distinct Complication Clusters That Associate With Etiological Risk Factors. Am J Gastroenterol. 2019;114(April):656–64.
91. 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]. 2020 Feb [cited 2020 Sep 15];35(2):326–33. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jgh.14783
92. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. JAMA. 1995 Dec;274(23):1870–3.
93. Wilder-Smith CH, Hill L, Oshir W, O'Keefe S. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. Dig Dis Sci. 1999;44(6):1107–16.
94. Niemann T, Madsen LG, Larsen S, Thorsgaard N. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. Int J Pancreatol. 2000;27(3):235–40.
95. Häuser W, Morlion B, Vowles KE, Bannister K, Buchser E, Casale R, et al. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain. Eur J Pain [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Nov 6];In press(5):949–68. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejp.1736
96. Krčevski Škvarč N, Morlion B, Vowles KE, Bannister K, Buchsner E, Casale R, et al. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – Part 2: Special situations. Eur J Pain. 2021;In press(5):969–85.
97. Olesen SS, Bouwense SAW, Wildersmith OHG, Van Goor H, Drewes AM. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. Gastroenterology. 2011;141(2):536–43.
98. Talukdar R, Lakhtakia S, Reddy DN, Rao GV, Pradeep R, Banerjee R, et al. Antioxidant cocktail and pregabalin combination ameliorates pain recurrence after ductal clearance in chronic pancreatitis: Results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31(9):1654–62.
99. Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 1997;92(11):2032–5.
100. 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;143:655–63. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.046
101. Drewes AM, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Garg PK, Van Goor H, et al. Pain in pancreatic ductal adenocarcinoma: A multidisciplinary, International guideline for optimized management. Pancreatology [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Feb 5];18(4):446–57. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.04.008
102. Drewes AM, Kempeneers MA, Andersen DK, Arendt-Nielsen L, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Controversies on the endoscopic and surgical management of pain in patients with chronic pancreatitis: pros and cons! Gut [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 6];68(8):1343–51. Available from: http://gut.bmj.com/

103. 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. 2004 Dec;2(12):1096–106.
104. Juel J, Liguori S, Liguori A, Poulsen JL, Valeriani M, Graversen C, et al. Acupuncture for pain in chronic pancreatitis: A single-blinded randomized crossover trial. Pancreas. 2017;46(2):170–6.
105. Poulsen JL, Olesen SS, Malver LP, Frøkjær JB, Drewes AM. Pain and chronic pancreatitis: a complex interplay of multiple mechanisms. World J Gastroenterol. 2013 Nov 14;19(42):7282–91.
106. Kuhlmann L, Olesen SS, Olesen AE, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Mechanism-based pain management in chronic pancreatitis – is it time for a paradigm shift? Expert Rev Clin Pharmacol. 2019;12(3):1–10.
107. Huijgevoort NCM van, Veld J V., Fockens P, Besselink MG, Boermeester MA, Arvanitakis M, et al. Success of extracorporeal shock wave lithotripsy and ERCP in symptomatic pancreatic duct stones: a systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open [Internet]. 2020 Aug [cited 2023 Apr 13];08(08):E1070–85. Available from: http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-1171-1322
108. Dumonceau JM, Costamagna G, Tringali A, Vahedi K, Delhaye M, Hittelet 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 2020 Dec 30];56(4):545–52. Available from: https://gut.bmj.com/content/56/4/545
109. Ramchandani M, Lakhtakia S, Costamagna G, Tringali A, Püspöek A, Tribl B, et al. Fully Covered Self-Expanding Metal Stent vs Multiple Plastic Stents to Treat Benign Biliary Strictures Secondary to Chronic Pancreatitis: A Multicenter Randomized Trial. Gastroenterology. 2021 Jul 1;161(1):185–95.
110. Lerch MM, Stier A, Wahnschaffe U, Mayerle J. Pancreatic Pseudocysts Observation, Endoscopic Drainage, or Resection? Dtsch Arztebl Int. 2009;106(38):614–35.
111. 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 2020 Nov 19];356(7):676–84. Available from: www.nejm.org
112. Song TJ, Lee SS. Endoscopic Drainage of Pseudocysts. ce [Internet]. 2014 May 31;47(3):222–6. Available from: http://dx.doi.org/10.5946/ce.2014.47.3.222
113. Park DH, Lee SS, Moon SH, Choi SY, Jung SW, Seo DW, et al. Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts: A prospective randomized trial. Endoscopy [Internet]. 2009 [cited 2023 Apr 13];41(10):842–8. Available from: http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0029-1215133
114. Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A, Drelichman ER, Wilcox CM. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). Gastrointest Endosc [Internet]. 2008;68(6):1102–11. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016510708017732
115. Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS, Trevino JM, Christein JD, Wilcox CM. Equal Efficacy of Endoscopic and Surgical Cystogastrostomy for Pancreatic Pseudocyst Drainage in a Randomized Trial. Gastroenterology [Internet]. 2013;145(3):583-590.e1. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508513008445
116. Yuan H, Qin M, Liu R, Hu S. Single-Step Versus 2-Step Management of Huge Pancreatic Pseudocysts: A Prospective Randomized Trial With Long-Term Follow-up. Pancreas [Internet]. 2015;44(4). Available from: https://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2015/05000/Single_Step_Versus_2_Step_Management_of_Huge.10.aspx
117. Díte M; Zboril , V; Novotný , I PR, Díte P, Ružicka M, Zboril V, Novotný I. A Prospective, Randomized Trial Comparing Endoscopic and Surgical Therapy for Chronic Pancreatitis. Endoscopy [Internet]. 2003 Jun 24 [cited 2021 Oct 16];35(07):553–8. Available from: http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-2003-40237
118. Ahmed Ali U, Nieuwenhuijs VB, Van Eijck CH, Gooszen HG, Van Dam RM, Busch OR, et al. Clinical outcome in relation to timing of surgery in chronic pancreatitis: A nomogram to predict pain relief. Arch Surg. 2012 Oct;147(10):925–32.
119. Yang CJ, Bliss LA, Schapira EF, Freedman SD, Ng SC, Windsor JA, et al. Systematic Review of Early Surgery for Chronic Pancreatitis: Impact on Pain, Pancreatic Function, and Re-intervention. J Gastrointest Surg [Internet]. 2014;18(10):1863–9. Available from: https://doi.org/10.1007/s11605-014-2571-8
120. Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, Fockens P, Poley JW, Ahmed Ali U, et al. Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients with Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;323(3):237–47.
121. Büchler MW, Friess H, Müller MW, Wheatley AM, Beger HG. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving whipple in chronic pancreatitis. Am J Surg. 1995;169(1):65–70.
122. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Knoefel WT, Kuechier T, Broelsch CE, et al. Extended Drainage Versus Resection in Surgery for Chronic Pancreatitis A Prospective Randomized Trial Comparing the Longitudinal Pancreaticojejunostomy Combined With Local Pancreatic Head Excision With the Pylorus-Preserving Pancreatoduodenectomy. Vol. 228, ANNALS OF SURGERY. 1998.
123. Klempa I, Spatny M, Menzel J, Baca I, Nustede R, Stöckmann F, et al. [Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving resection of the head of the pancreas versus Whipple's operation]. Chirurg [Internet]. 1995;66(4):350–9. Available from: http://europepmc.org/abstract/MED/7634946
124. Farkas G, Leindler L, Daróczi M, Farkas G. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. Langenbeck's Arch Surg [Internet]. 2006;391(4):338–42. Available from: https://doi.org/10.1007/s00423-006-0051-7
125. Diener MK, Rahbari NN, Fischer L, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. Duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy for surgical treatment of chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. Ann Surg. 2008 Jun;247(6):950–61.
126. 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 [cited 2020 Nov 19];141:1690–5. Available from: www.nice.org.uk/guidance/
127. Keck T, Wellner UF, Riediger H, Adam U, Sick O, Hopt UT, et al. Long-Term Outcome after 92 Duodenum-Preserving Pancreatic Head Resections for Chronic Pancreatitis: Comparison of Beger and Frey Procedures. J Gastrointest Surg [Internet]. 2010;14(3):549–56. Available from: https://doi.org/10.1007/s11605-009-1119-9
128. 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;53(4):966–70. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2010.10.071
129. 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 [Internet]. 2011;13(12):839–45. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1365182X15303841
130. Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. The Natural History of Pancreatitis-Induced Splenic Vein Thrombosis. Ann Surg [Internet]. 2004;239(6):876–82. Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2004/06000/The_Natural_History_of_Pancreatitis_Induced.15.aspx

131. 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. Pancreatology. 2012 Jan;12(1):71–3.
132. Dujsikova H, Dite P, Tomandl J, Sevcikova A, Precechtelova M. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. Pancreatology [Internet]. 2008;8(6):583–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1159/000159845
133. Duggan S, Sullivan MO, Feehan S, Ridgway P, Conlon K. Nutrition Treatment of Deficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: A Review. Nutr Clin Pract. 2010;25(4):362–70.
134. Olesen SS, Büyükuslu A, Køhler M, Rasmussen HH, Drewes AM. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. Pancreatology [Internet]. 2019;19(2):245–51. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.01.006
135. Singh S, Midha S, Singh N, Joshi YK, Garg PK. Dietary Counseling Versus Dietary Supplements for Malnutrition in Chronic Pancreatitis: A Randomized Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Mar;6(3):353–9.
136. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, MacFie J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. Clin Nutr. 2006;25:275–84.
137. Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. Br J Surg. 2011;98:37–48.
138. Rasmussen HH, Irtun Ø, Olesen SS, Drewes AM, Holst M. Nutrition in chronic pancreatitis. World J Gastroenterol. 2013;19(42):7267–75.
139. Haas S, Krins S, Knauerhase A, Löhr M. Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. JOP. 2015 Jan 31;16(1):58–62.
140. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJD, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Feb;12(2):219–28.
141. 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. 2010 Jun;24(3):349–58.
142. Ellis I, Lerch M, Whitcomb DC. Genetic Testing for Hereditary Pancreatitis : Guidelines for Indications , Counselling , Consent and Privacy Issues. Pancreatology. 2001;1:405–15.
143. Lowenfels AB, Sullivan T, Fiorianti J. The Epidemiology and Impact of Pancreatic Diseases in the United States. Curr Gastroenterol Rep. 2005;7:90–5.