



Nationell riktlinje

2018

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

Kronisk pankreatit

Datum för fastställande: 2018-11-21
Datum för översyn: 2019-04-03
Datum för revidering: 2019-06-12

Arbetsgruppens ordförande:

J.-Matthias Löhr, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
matthias.lohr@ki.se

Sammanställning och sammanfattning: Sara Regnér

Arbetsgruppens medlemmar:

Roland Anderson, Skånes Universitetssjukhus, Lund, IKVL, Lunds Universitet
Urban Arnelo, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Stephan Haas, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Nikolaos Kartalis, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Fredrik Lindgren, Astrid Lindgrens barnsjukhuset, Stockholm
Björn Lindkvist, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Lena Martin, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Cecilia Nordenson, Norrlands Universitetssjukhuset, Umeå
Monika Pedersen, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Sara Regnér, Skånes Universitetssjukhus, Malmö, IKVM, Lunds Universitet

Jäv: Matthias Löhr har arvoderats av Mylan och Abbot för föreläsningar.

Innehåll

Innehåll.....	1
Förkortningar.....	2
Sammanfattning	3
Inledning.....	7
Definition, Etiologi och Klassifikation	7
Klinisk bild och Diagnostik.....	16
Klinisk handläggning	24
Pankreatit hos barn	26
Nutrition och malnutrition vid KP	30
Terapi	33
<i>Kirurgisk terapi</i>	33
<i>Interventionell terapi</i>	35
<i>Farmakologisk terapi</i>	39
Referenser.....	46

Förkortningar

CF	cystisk fibros
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CI	confidence interval
DM	diabetes mellitus
CTRC	chymotrypsin C
DT	datortomografi
ERCP	endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi
EUS	endoskopiskt ultraljud
HR	hazard ratio
KP	kronisk pankreatit
MCT	medium chain triglycerides
MDK	multidisciplinär konferens
MRCP	magnetresonanskolangiopankreatografi
MUST	malnutrition universal screening tool
MR	magnetresonanstomografi
NRS	nutrition risk screening
PD	pankreatoduodenektomi
PD	pancreas divisum
PERT	pankreasenzymersättningsterapi
PET	positronemissionstomografi
FDG	fludeoxyglucose
pHPT	primär hyperparatyreodism
PPI	Protonpump inhibitorer
PRSS1	serine protease 1, katjoniskt trypsinogen
SPINK1	serine protease inhibitor Kazal-type 1
US	ultraljud
VAS	visuell analog skala
WHO	World Health Organization

Sammanfattning

Kronisk Pankreatit (KP) bör misstänkas hos patienter med recidiverande buksmärter av oklar genes och/eller kliniska tecken på exokrin pankreasinsufficiens. Även patienter med kroniska diarréer utan buksmärter kan lida av KP. Alkohol är den viktigaste oberoende riskfaktorn för kronisk pankreatit. Andra riskfaktorer är rökning, manligt kön och hereditet för sjukdomen. Kronisk pankreatit är ofta associerad med upprepade episoder av akut pankreatit.

Vid misstanke om KP bör remiss utföras till gastroenterolog för utredning och diagnos. Därefter bör majoriteten av patienterna skötas i primärvården. Vid komplicerande faktorer, bör adekvat subspecialist konsulteras.

Måttliga till kraftiga smärter i övre delen av buken, eventuellt med utstrålning till ryggen är det dominerande symtomet hos 80-90% av patienterna. Smärtorna kan vara attackvisa med mellanliggande perioder av relativ smärtfrihet eller svåra, kontinuerliga och direkt invalidiserande.

Exokrin pankreasinsufficiens kan definieras som att nivån av pankreasenzymaktivitet i tarmlumen reducerats så att den understiger den som krävs för att upprätthålla en normal matsmältning. Typiska symtom vid exokrin pankreasinsufficiens är lös avföring, ökad avföringsfrekvens, viktförlust och minskad muskelmassa. Exokrin pankreasinsufficiens kan dock också föreligga utan uppenbara symtom

Det finns i dag ingen accepterad klinisk definition av KP. KP brukar dock allmänt definieras som en inflammatorisk sjukdom i bukspottkörteln kännetecknad av irreversibla morfologiska förändringar som normalt orsakar smärta och/eller permanent förlust av exokrin och endokrin funktion. Morfologiska förändringar inkluderar oregelbunden utvidgning av huvudgång och sidogångar, förkalkning av gångar och parenkym, oregelbundet format parenkym, pseudocystor och glandulär atrofi. Tidigt i förloppet saknas ofta radiologiska förändringar.

Diagnostik och klassifikation

Av de bilddiagnostiska undersökningar som rekommenderas kan Endoskopiskt ultraljud (EUS), datortomografi (DT) eller magnetresonanstomografi/magnetresonanscholangiopancreatografi (MR/MRCP) användas för initial diagnos av KP. EUS är den mest känsliga metoden för tidiga stadier av sjukdomen. Avancerad kronisk pankreatit kan relativt lätt diagnostiseras med transabdominellt ultraljud.

Enkla och tillförlitliga metoder för att ställa diagnosen exokrin pankreasinsufficiens saknas. Vid typiska symtom för exokrin pankreasinsufficiens och en radiologisk bild som talar för kronisk pankreatit kan diagnosen exokrin pankreasinsufficiens ställas utan ytterligare utredning. Fekalt elastas, nutritionsmarkörer i blod, sekretinförstärkt MR och tecken till avancerade morfologiska förändringar vid annan bilddiagnostik av pankreas kan stödja diagnosen exokrin pankreasinsufficiens.

Alla patienter med kronisk pankreatit skall klassificeras avseende etiologi och stadium. Även en standardiserad karakterisering av morfologiska pankreasförändringar rekommenderas. Etiologi kan klassificeras tex med TIGER-O eller MANNHEIM klassifikationerna, stadium med MANNHEIM eller Manchester klassifikationerna och morforlogi med Cambridge eller Rosemont klassifikationen.

Om det föreligger hereditet för KP och för barn och ungdomar med idiopatisk recidiverande pankreatit bör genetisk testning för hereditär pankreatit göras.

Handläggning av barn med pankreatit skall ske multidisciplinärt med pediatrika gastroenterologer och kirurger, endoskopister med stor vana av ERCP på barn, dietist och smärtteam.

Behandling och uppföljning

KP innebär ökad risk för komorbiditet och en 3,5-5 gånger ökad mortalitetsrisk. Patienterna har hög risk för undernäring, diabetes, smärtproblematik och utvecklande av opiatberoende. Sjukdomen innebär även en ökad risk för pancreascancer. Lokala komplikationer till KP innefattar bland annat utvecklande av pseudocystor, fistlar, pseudoanerysm samt biliär, pankreatisk eller duodenal stenosis. Detta bör beaktas i uppföljning och behandling av patienter med KP.

Den långsiktiga behandlingen av KP inriktas dels på livsstilsfaktorer, dels på symtomkontroll. Alkoholabstinens och rökstopp är väsentligt för behandlingen. Smärtbehandlingen är många gånger en utmaning och tidig kontakt med smärtspecialist rekommenderas.

Vid uppföljning av patienter med kronisk pankreatit bör behandlande läkare efterhöra patientens aktuella besvär, inventera rökvanor, alkoholkonsumtion och analgetikabruk samt kontrollera vikt. Smärtan bör mätas utifrån intensitet, mönster och påverkan på dagliga aktiviteter. Symtom talande för maldigestion bör specifikt efterfrågas hos såväl patienter med som utan känd exokrin pankreasinsufficiens, och terapi med pankreasenzymsubstitution bör inledas eller justeras vid behov. Likaså bör endokrin pankreasfunktion utvärderas.

I samband med återbesök rekommenderas kontroll av basala blodprover i syfte att detektera tecken till malnutrition och lokala komplikationer.

Nutritionsbehandling: Patienter med KP löper risk för att utveckla undernäring. Små måltider som intas ofta är att föredra för att uppnå adekvat energiintag, eftersom detta innebär ett begränsat fettintag per måltid. Vanlig mat är tillräckligt i de flesta fall, men om energiintaget är lågt kan kosttillägg vara ett alternativ i kombination med enzymer. Nutritionsbehandling i samråd med dietist rekommenderas.

Pankreasenzymersättningsterapi (PERT) rekommenderas för patienter med KP som har diarré, viktninskning eller andra kliniska eller laborativa tecken på undernäring.

Standardbehandling med magsyreskyddade (“enteric-coated”) pankreatin preparationer i mikrosfärer. Rekommenderad stående dosering är 40-50 000 lipasenheter vid varje måltid (frukost, lunch, middag) och halva dosen vid fika eller mellanmål.

Klinisk förbättring av näringsmässiga parametrar och normalisering av gastrointestinala symtom är tillräckliga kriterier för att utvärdera effekten av pankreasenzymer.

Vid otillräcklig effekt av PERT kan dosen höjas (dubbleras eller tripleras) eller kan tillägg med protonpumpshämmare ges. Man bör även utvärdera compliance och överväga om bakteriell överväxt föreligger.

Endokrin behandling: Behandlingen av diabetes sekundärt till kronisk pankreatit skiljer sig inte från annan behandling av diabetes mellitus typ 1 och 2. Behandlingsstrategi som predisponerar för hypoglykemi bör undvikas

Smärtbehandling: I första hand ska orsakerna till pankreatit elimineras. För de flesta patienter innebär det rökstopp och alkoholabstinens. Smärtbehandling vid kronisk pankreatit följer de

principer som tagits fram av World Health Organization (WHO) för kroniska icke-maligna smärttillstånd. Paracetamol är oftast förstahandsval. För patienter med KP bör NSAID oftast undvikas på grund av dess gastrointestinala biverkningar. Om opioider sätts in bör indikationen reevalueras efter 3 månader. Pankreaszymer har inte effekt på smärtor vid KP.

Kirurgisk behandling: Kirurgi kan lindra smärta vid KP och i selekterade patientmaterial upprätthålls effekten över tid hos ungefär 80 % av patienterna. Kirurgisk smärtbehandling har störst effekt i tidiga stadier av kronisk pankreatit (< 3 år från symtomdebut). Pankreaskirurgi bör övervägas innan opioidberoende utvecklats för patienter där det trots optimal icke-interventionell behandling (inklusive rökstopp och alkoholabstinens) finns behov av starka opioider för smärtlindring, och där dessa smärtor förväntas bestå i mer än tre månader. Indikation för pankreaskirurgi bör beslutas på en multidisciplinär beslutskonferens (MDK) med en erfaren kirurg och gastroenterolog.

Komplikationer till KP

Om patienter med KP försämras och det finns misstanke om lokala komplikationer eller pankreascancer görs kontrastförstärkt DT i första hand. Detta är en enkel och snabb metod för att utesluta pankreasnekros, vätskeansamling, pseudocystor och trombosor. Att skilja en fokal pankreatit från en pankreascancer kan vara en stor utmaning. Patienter med fokala pankreasförändringar ska diskuteras på MDK.

Pseudocystor bör oftast endast behandlas om de är symtomatiska eller komplicerade pseudocystor. Endoskopisk intern dränering är att föredra framför kirurgisk dränering

Vid biliär stenosis rekommenderas invasiv (kirurgisk eller endoskopisk) åtgärd vid kolangitepisoder, en progressiv ökning av biliär striktur med gallgångsdilatation, tillhörande koledokolithiasis, ikterus eller förhöjda bilirubin eller alkaliska fosfataser i över en månad som tecken på kolestas.

Kirurgisk behandling bör övervägas för behandling av symtomatisk biliär stenosis vid KP. Endoskopisk terapi med gångdekompresion kan användas som enda behandling, men är mindre effektiv och håller kortare tid jämfört med kirurgisk avlastning.

Vid dilatation av pankreas huvudgång rekommenderas inte behandling av asymtomatiska patienter utan komplikationer.

Inledning

Dessa svenska riktlinjer för kronisk pankreatit tar hänsyn till guidelines som tidigare publicerats av ett antal nationella professionella organisationer¹⁻⁶, Cochrane reviews^{7, 8} samt de Europeiska riktlinjer som nyligen publicerats⁹. Några originalarbeten är relativt gamla och har därför inte beaktats i dessa riktlinjer, bland annat avseende endoskopisk terapi, jämförelse av olika kirurgiska tekniker eller konservativ smärtmedicinering. För att ange riktlinjernas vetenskapliga tillförlitlighet används GRADE systemet^{10, 11}.

Dessa riktlinjer ersätter tidigare svenska riktlinjer¹².

Definition, Etiologi och Klassifikation

1) Definition: Vad är kronisk pankreatit?

Kronisk pankreatit (KP) är en progressiv inflammatorisk process i pankreas med fibrosbildning som medför successiv förlust av exokrin och endokrin funktion. Typiska radiologiska fynd är atrofi av parenkym, vid och oregelbunden pankreasgång samt förkalkningar och pseudocystor. Tidigt i förloppet saknas ofta radiologiska förändringar. Kronisk pankreatit är vanligen, men inte nödvändigtvis associerad med upprepade episoder av akut pankreatit.

Kommentar: Det finns i dag ingen accepterad klinisk definition av KP. Ett flertal expertmöten inom området har utmynnat i rapporter om hur KP ska definieras. Dessa har baserats på tillgängliga diagnostiska metoder, från histologi till moderna avbildningstekniker, dock utan att uppnå en fullständig samsyn. Ur allmän synpunkt kan KP definieras som en inflammatorisk sjukdom i bukspottkörteln kännetecknad av irreversibla morfologiska förändringar som normalt orsakar smärta och/eller permanent förlust av exokrin och endokrin funktion. Morfologiska förändringar inkluderar oregelbunden utvidgning av huvudgång och sidogångar, förkalkning av gånger och parenkym, oregelbundet format parenkym, pseudocystor och glandulär atrofi¹³.

Upprepade episoder av akut pankreatit är vanligt vid kronisk pankreatit, men kronisk pankreatit kan förekomma utan akuta attacker^{14, 15}.

Den typiska mikroskopiska bilden kännetecknas av fibros och acinär atrofi, som åtföljs av en rörlig del av kroniskt inflammatoriskt infiltrat. Engagemanget är ofta ojämnt. Förekomst av enbart acinär atrofi är inte att anse som KP. Dessutom måste man skilja mellan KP och fibros utan inflammation, vilket kan observeras i på äldre människor¹⁶.

2) Medför kronisk pankreatit minskad överlevnad?

Patienter med kronisk pankreatit har en ökad risk för komorbiditet och mortalitet. GRADE 1B, agreement.

Kommentar: Mortaliteten hos patienter med kronisk pankreatit har studerats i olika fallkontroll studier. De pekar på en 3,5-5 gånger ökad mortalitetsrisk¹⁷⁻¹⁹. Överlevnaden i gruppen med KP-patienter var 70 % efter 10 år, och 45 % efter 20 år, jämfört med 93 % och 65 % i kontrollgruppen¹⁷. En retrospektiv kohortstudie har analyserat drygt 12 000 patienter och visat ökad risk för cancer (Hazard ratio (HR), 6,9; 95 % Confidence interval (CI), 7.5–11.8), stroke (HR, 1.3; 95 % CI, 1.2–1.4), kronisk lungsjukdom (HR, 1.9; 95 % CI, 1.8–2.1), ulkussjukdom (HR, 3.6; 95 % CI, 3.3–3.9), diabetes mellitus (HR, 5.2; 95 % CI, 5.0–5.6) och kronisk njursjukdom (HR, 1.7; 95 % CI, 1.5–1.9) jämfört med en kontrollgrupp¹⁷.

3) När skall kronisk pankreatit misstänkas?

Kronisk pankreatit bör misstänkas hos patienter med långvariga eller återkommande högt sittande buksmärtor, med eller utan tecken på exokrin (diarré) eller endokrin pankreasinsufficiens, även om kända episoder av akut pankreatit saknas. GRADE 2C, agreement.

Kommentar: Kronisk pankreatit är sannolikt en underdiagnostiserad sjukdom, och bör misstänkas hos patienter med långvariga eller återkommande högt sittande buksmärtor, med eller utan tecken på endokrin/exokrin pankreasinsufficiens, även om det inte finns några kända episoder av akut pankreatit. Smärtor är ofta ett dominerande symtom vid kronisk pankreatit, även om sjukdomen kan föreligga utan, eller med bara lindriga, smärtor (gäller cirka 10–20 % av alla KP-patienter). En del patienter med kronisk pankreatit söker på grund av diarré/steatorré, besvärande gaser och nutritionssvårigheter med viktnedgång. Dock

uppträder dessa symtom sent i förloppet, som regel först när mindre än 10 % av funktionen återstår. Diabetes på grund av KP uppträder också som regel sent i förloppet, men upp emot 10–20 % av alla patienter har diabetes redan vid diagnos.

Sammanfattningsvis bör kronisk pankreatit misstänkas vid recidiverande buksmärtor och/eller kliniska tecken på exokrin/endokrin pankreasinsufficiens. Kronisk pankreatit är även en differentialdiagnos hos patienter med kroniska diarréer utan relevanta buksmärtor, eftersom det förekommer att KP-patienter saknar buksmärtor. Pankreatit bör framför allt övervägas differentialdiagnostiskt om riskfaktorer som manligt kön, hög alkoholkonsumtion, rökning och hereditet föreligger.

4) Hur ter sig smärtan vid kronisk pankreatit?

Smärta är ofta ett tidigt symtom vid KP, men kvalitet och intensitet kan variera mycket i förloppet och mellan olika patienter med kronisk pankreatit. GRADE 1B, strong agreement.

Kommentar: Smärtor är oftast ett dominerande symtom vid kronisk pankreatit, även om sjukdomen kan föreligga utan smärtor. Cirka 10–20 % av alla KP-patienter rapporterar lindriga smärtor eller inga smärtor alls. Hos övriga varierar svårighetsgraden, från attackvisa smärtor med mellanliggande perioder av relativ smärtfrihet, till svåra kontinuerliga och direkt invalidiserande smärtor. De beskrivs ofta som molande, krampartade smärtor som ett band i övre delen av buken, inte sällan med utstrålning genom ryggen. Det är också vanligt att smärtan ökar i samband med måltid^{13, 20, 21}.

Förenklat har man skilt mellan smärtyperna typ A och typ B. Typ A-patienter upplever relativt korta episoder med smärtor (< 10 dagar) och har långa intervaller utan smärtor. Framför allt patienter med ”late-onset” kronisk pankreatit uppvisar denna typ av smärtor. Smärtorna hos patienter med alkoholrelaterad kronisk pankreatit karaktäriseras däremot ofta som kroniska med hög intensitet och med korta smärtfria intervaller (<2-3 månader: typ B). Enligt ”burn-out” hypotesen minskar smärtorna, parallellt med en progredierande inflammatorisk destruktion av pankreasparenkymet. Men studier har visat att även patienter med mångårig kronisk pankreatit och uttalad reducerad pankreasfunktion anger kraftiga buksmärtor i drygt 50 % av fallen^{22, 23}. Andra studier har visat att kvalitet och intensitet av smärtor inte ändras signifikant i förloppet²⁴.

5) Hur kan smärtan mätas vid kronisk pankreatit?

Smärtan bör mätas utifrån intensitet, mönster och påverkan på dagliga aktiviteter. GRADE 1B, strong agreement. Det vanligaste instrumentet för att mäta smärtors intensitet är en visuell analog skala.

Kommentar: Den visuella analoga skalan (VAS) är ett instrument för att mäta smärtintensiteten på ett mer objektivt sätt. VAS introducerades i slutet av 1960-talet och representerar det vanligaste instrument inom smärtforskning. VAS är en 10 cm lång horisontell linje, där patienterna kan ange smärtgrad från vänster till höger, från ”ingen smärta” till ”värsta tänkbara smärta”. VAS har använts hos patienter med kronisk pankreatit i samband med kliniska studier och möjliggör en dokumentation och analys av smärtförloppet 25-29.

Det amerikanska NAPS2 konsortiet har prospektivt analyserat hur smärtan hos KP-patienter korrelerar med livskvalitet. Fem olika ”smärtgrupper” med avseendet på förlopp (intermittent eller konstant) och intensitet (mild, moderat och svårt) har undersökts och jämförts 24.

6) Vilken riskfaktor är den viktigaste för kronisk pankreatit?

Alkohol är den viktigaste oberoende riskfaktorn för kronisk pankreatit. GRADE 1A, strong agreement.

Kommentar: Hög alkoholkonsumtion under flera år kan leda till akut pankreatit, recidiverande pankreatit och slutligen till kronisk pankreatit^{19, 30-32}. Flera fall-kontroll studier och meta-analyser av dessa studier har visat en kausal koppling³³⁻³⁵ mellan alkohol och akut/kronisk pankreatit. Alkohol är den viktigaste etiologiska faktorn för kronisk pankreatit och den näst viktigaste orsaken till akut pankreatit (efter biliär-relaterad akut pankreatit). Nya studier från USA och Italien har visat att 35–45 % av alla patienter har en alkohol-relaterad pankreatit^{36, 37}.

Män med alkoholrelaterad kronisk pankreatit dricker i genomsnitt mer än 80 g ren alkohol dagligen i 6–12 år innan sjukdomen utvecklas (80 g alkohol motsvarar 2 l starköl 4,5 vol%)³⁸. Andra definierar 50 g alkohol dagligen i flera år som en förutsättning för att klassificera en kronisk pankreatit som alkoholrelaterad²⁰.

Bland kvinnor står alkohol för 15–30% av alla fall av KP^{15, 39, 40}. Sannolikt återspeglar detta en högre andel av högkonsumerter i den manliga befolkningen. Jämfört med män så har

kvinnor en betydligt större risk för att utveckla pankreatit vid konsumtion av samma mängd alkohol.

Bara 5 % av individer med hög alkoholkonsumtion utvecklar en pankreatit, vilket tyder på att även andra faktorer, till exempel genetiska faktorer, är nödvändiga för att utlösa en alkoholrelaterad kronisk pankreatit.

7) Vilken roll spelar nikotin som riskfaktor för kronisk pankreatit och dess förlopp?

Nikotin är en oberoende riskfaktor för kronisk pankreatit och bidrar till en snabbare progression och högre risk för smärtor. GRADE 1B, strong agreement.

Kommentar: Flera studier har beskrivit kopplingen mellan nikotin och kronisk pankreatit⁴¹⁻⁴³. En dansk epidemiologisk populationsbaserad kohortstudie visade att rökning var signifikant korrelerad till pankreatit (HR 2.6 (95 % CI: 1.5–4.7 för kvinnor och 1.1–6.2 för män). I denna studie berodde pankreatit (akut och kronisk) i 46 % av fallen på rökning, och ökade proportionellt med rökningsskvantitet⁴⁴. En amerikansk fall-kontroll studie analyserade 539 patienter med kronisk pankreatit och 695 kontroller, och fann i en multivariat analys att nikotinrökning var en oberoende riskfaktor för KP⁴⁴.

En retrospektiv kohortstudie (n=934 patienter med kronisk alkoholrelaterad pankreatit) visade att patienter som rökte hade en snabbare progression jämfört med icke-rökare (pankreasförkalkningar: HR 4.9 (95 % CI 2.3–10.5). Patienter som rökte var 4,7 år yngre vid diagnostillfället än icke-rökare (HR 2.3 (95 % CI 1.2–4.2)⁴⁵. Utöver detta var nikotinbruk korrelerat till smärtor⁴⁶.

På senare år har rökning visat sig ha stor betydelse för utvecklingen av KP, cirka 70 % av alla män och 30 % av alla kvinnor med KP är, eller har varit, rökare⁴⁷. Studier talar för en fördubblad risk för KP om man röker mindre än ett paket dagligen, och vid rökning av mer än ett paket om dagen är risken tredubblad för att utveckla KP. 20 år efter rökstopp är riskökningen för KP obetydligt högre jämfört med patienter som aldrig rökt⁴⁸. Även durationen av rökning har betydelse, i en nyligen publicerad studie rapporterades att 30 % av männen med KP har rökt motsvarande 12-35 pack-år och ytterligare 25 % har rökt motsvarande 35 pack-år eller mer⁴⁷. Det är således av stor vikt att människor som löper ökad risk för pankreatit inte röker och att patienter med kronisk pankreatit slutar röka.

8) Innebär en primär hyperparatyreodism (pHPT) en ökad risk för kronisk pankreatit?

En pHPT med hyperkalcemi är en mycket ovanlig orsak till akut pankreatit. Fallrapporter tyder på att även en kronisk pankreatit kan utvecklas. GRADE 2C, agreement.

Kommentar: Väldigt få patienter med akut eller kronisk pankreatit uppvisar en pHPT (1 %) och bara drygt 10 % av patienter med pHPT utvecklar någon form av pankreatit^{49,50}.

9) Kan en pancreas divisum vara en orsak till kronisk pankreatit?

Pancreas divisum kan, i kombination med andra riskfaktorer, förmodligen vara en orsak till kronisk pankreatit. GRADE 2C, strong agreement.

Kommentar: En pancreas divisum (PD) beror på en inkomplett fusion av den dorsala (ductus Santorini) och den ventrala delen (ductus Wirsungianus) av pankreas. Trots många års diskussioner, är det fortfarande oklart huruvida en pancreas divisum har klinisk betydelse och om tillståndet ökar risken för akut eller kronisk pankreatit. Prevalensen av pancreas divisum hos patienter med kronisk pankreatit är högre än hos kontrollgrupper. I obduktionsstudier uppvisar 5–10 % av människor utan pankreatit en pancreas divisum jämfört med 6–26 % av KP-patienter^{51,52}. En kombination av pancreas divisum och andra riskfaktorer (till exempel alkohol eller serine protease inhibitor Kazal-type 1 (SPINK1)-mutationer) innebär möjligtvis en riskökning. Frekvensen av PD har rapporterats vara 7 % bland individer utan pankreassjukdom, 7 % bland patienter med alkoholrelaterad pankreatit, och 5, 16, 16, och 47 % bland patienter med idiopatisk, serine protease 1 (PRSS1)-, SPINK1- respektive cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-relaterad pankreatit⁵³.

10) Vilken roll spelar genetiska faktorer som orsak till kronisk pankreatit?

Mindre än 5 % av patienterna med kronisk pankreatit uppvisar kända genetiska riskfaktorer. Varianter i vissa gener (till exempel i CFTR, SPINK1, Chymotrypsin C och Carboxypeptidas A1) ökar risken för kronisk pankreatit. Dessa patienter utvecklar framför allt kronisk pankreatit om även andra riskfaktorer (till exempel alkohol) föreligger. En sällsynt orsak till kronisk pankreatit är mutationer i den katjoniska trypsinogen-genen (PRSS1) som representerar en autosomal dominant ärftlig sjukdom. Patienterna har en

hög risk för att utveckla pankreatit redan i barndomen, senare utvecklas kronisk pankreatit. Patienterna har hög risk för pankreascancer (hereditär pankreatit) och oftast är även andra familjemedlemmar är drabbade av hereditär pankreatit. GRADE 1A, strong agreement.

Kommentar: Varianter av SPINK1 genen (OMIM *167790) har hittats i högre utsträckning hos patienter med kronisk pankreatit än bland friska kontroller^{54, 55}. Två procent av normalbefolkningen uppvisar SPINK-varianter jämfört med upp till 23 % av patienterna med kronisk pankreatit⁵⁴. SPINK1 är en trypsinhämmare som inaktiverar trypsin om detta i autoaktiveras intrapankreatiskt. Mutationer i SPINK1 innebär en minskad aktivitet (loss-of-function) avseende trypsinhämmande effekt.

Cystisk fibros (CF) (OMIM 219700) är en autosomal recessiv ärftlig sjukdom som beror på genetiska varianter i *CFTR*-genen. 85 % av dessa patienter (med homozygoti eller compound heterozygoti) utvecklar en exokrin pankreasinsufficiens redan under barndomen – däremot sällan en akut eller kronisk pankreatit (endast 2 % av alla CF patienter). En väl fungerande *CFTR* är en förutsättning för ett bikarbonatrikt och proteinfattigt pankreassekret. *CF*-mutationer leder till ett högvisköst pankreassekret som ökar risken för protein-”plugs” och pankreatit. Heterozygota varianter i *CFTR* har hittats hos patienter med idiopatisk och alkoholrelaterad kronisk pankreatit utan cystisk fibros. Patienter med kronisk pankreatit kan även ha en kombination av *SPINK1*- och *CFTR*-mutationer⁵⁶. Mer än 1 900 *CFTR*-varianter har publicerats. En mutationsanalys är komplicerad eftersom *CFTR*-genen är stor och byggs upp av 27 exoner. Mycket är fortfarande okänt när det gäller betydelsen och konsekvenserna av flera av varianterna. Även mutationer i Chymotrypsin C (*CTRC*) och Carboxypeptidase A1 (*CPA1*)-gener påverkar risken för KP.

Hereditär pankreatit är en autosomal dominant sjukdom (OMIM*276000) som beror på *PRSS1*-varianter. Prevalensen är låg och motsvarar 0,3/100 000 i Europa. Hereditär pankreatit kännetecknas av recidiverande pankreatit i barndomen, ledande till kronisk pankreatit med signifikant ökad risk för pankreascancer. *PRSS1* kodar en katjonisk trypsinogen som spelar en nyckelroll i aktivering av pankreasenzymer efter aktivering från trypsinogen till trypsin. Olika varianter har visats vara kopplade till en ökad trypsin autoaktivering, respektive en ökad stabilitet (D19A, D22G, K23R, N29I, N29T, R122H and R122C)⁵⁷. Den kumulativa risken för pankreascancer är drygt 10 % i 50-års åldern, och drygt 50 % i 75-års åldern (standardized incidence rate: SR=87 (95 %CI: 42–113)).

11) Hur skall kronisk pankreatit klassificeras?

Det finns olika system som är utvecklade för att klassificera kronisk pankreatit enligt etiologi och stadium. Dessa klassifikationssystem använder kliniska parametrar samt histologiska och bildmorfologiska förändringar för att bestämma vilket stadium som föreligger. M-ANNHEIM klassifikationen möjliggör en gruppering enligt etiologi, stadium och hur svår sjukdomen är. Alla patienter med kronisk pankreatit skall klassificeras avseende etiologi. En standardiserad karakterisering av morfologiska pankreasförändringar rekommenderas också (till exempel Cambridge eller Rosemont klassifikation). GRADE 2C Strong agreement.

Kommentar: Flera olika klassifikationssystem har utvecklats, men de används sällan vid handläggning av patienter med kronisk pankreatit i den kliniska vardagen.

En osystematisk klassifikation som endast skiljer mellan kronisk kalkificerande pankreatit, obstruktiv pankreatit (till exempel på grund av papillskleros), autoimmun pankreatit och ”groove” pankreatit bör undvikas.

TIGAR-O och **M-ANNHEIM** klassifikationerna grupperar patienter enligt den bakomliggande etiologin: toxisk-metabolisk (T), idiopatisk (I), genetisk (G), autoimmun (A), recidiverande akut pankreatit (R) och obstruktiv (O)³⁹. M-ANNHEIM klassifikationen skiljer ut sju subkategorier: alkohol (A), nikotin (N), nutrition (N), hereditet (H), efferenta pankreasgångfaktorer (E), immunologiska faktorer (I), och metaboliska/miscellaneous faktorer (M)⁵⁸.

M-ANNHEIM klassifikationen möjliggör utöver detta en definition på hur avancerad den kroniska pankreatiten är, indelat i fyra stadier (stadium I-IV). Flera olika parametrar ingår för att bestämma aktivitetsgraden av kronisk pankreatit (bland annat smärtor, pankreasinsufficiens, typ av analgetika, komplikationer) och slutresultatet hamnar i en av fem grupper. (M-ANNHEIM severity index A till E).

Enligt **Manchester klassifikationen** definieras tre olika stadier av kronisk pankreatit (mild, moderat och avancerad ”endstage”) och fem delar är viktiga för att klassificera sjukdomen (bildanalys, buksmärtor, analgetika, endokrin/exokrin funktion och peri-pankreatiska komplikationer)⁵⁹. Den klassifikation som utvecklats av Büchler et al. baseras också på tre olika stadier (stadium A, B och C) och beräknas utifrån kliniska och morfologiska förändringar⁶⁰.

Japan klassifikationen och Zürich klassifikationen definierar diagnostiska kriterier och skiljer en sannolik från en definitiv kronisk pankreatit^{38, 61-63}. I den reviderade klassifikationen från 2010 definieras utöver detta en tidig pankreatit, samt en algoritm för att diagnostisera kronisk pankreatit⁶².

ABC systemet delar upp patienter med kronisk pankreatit i tre grupper: patienter utan abdominella smärtor, patienter med smärtor utan komplikationer och patienter med smärtor och komplikationer⁶⁴.

Enligt **Cambridge klassifikation** från 1983 skiljs mellan Cambridge grad 0–4 beroende på hur avancerade pankreasförändringarna är (grad 4 är avancerade förändringar som cystor, konkrement i pankreasgång, strikturer)^{65, 66}. Cambridge klassifikationen har framför allt använts i samband med Endoskopisk retrograd cholangiopankreatografi (ERCP), som tidigare var standard för att diagnostisera en kronisk pankreatit. Cambridge klassifikationen kan också användas vid andra bildiagnostiska metoder (Datortomografi (DT), Magnetresonans cholangiopankreatografi (MRCP), abdominellt ultraljud (US) och endoskopiskt ultraljud (EUS)).

Man kan konstatera att prospektiva studier behövs för att evaluera de nya klassifikationssystemen. En standardiserad bedömning av morfologiska förändringar rekommenderas, till exempel genom att använda Cambridge (DT, magnetresonanstomografi (MR), UL) eller Rosemont klassifikation (EUS).

12) När skall hereditär pankreatit misstänkas och hur utreds detta?

Barn och ungdomar med idiopatisk recidiverande pankreatit rekommenderas att testas för mutationer i PRSS1- och CFTR-gener. Patienter med positiv familjeanamnes för kronisk pankreatit bör testas för hereditär pankreatit. GRADE 2C Strong agreement.

Kommentar: Hereditär pankreatit är en autosomal dominant ärftlig sjukdom som leder till recidiverande pankreatit, kronisk pankreatit och pankreascancer⁶⁷. Patienten är genomsnitt 10 år gammal när en pankreatit debuterar. Hereditär pankreatit bör därför misstänkas hos unga patienter med recidiverande pankreatit utan andra kända riskfaktorer (biliopankreatiska malformationer) och hos patienter som har släkt med pankreatit. 70 % av alla patienter med hereditär pankreatit har bakomliggande mutationer i PRSS1-genen.

Mer än 80 % av alla patienter med hereditär pankreatit utvecklar en kronisk pankreatit (penetrans: 80-90 %) och > 45 % av dessa drabbas av pankreascancer⁶⁸. Med hänsyn till

cancerrisken har identifikation av PRSS1-genmutationer stor betydelse. Patienter inkluderas i ett övervakningsprogram, och ytterligare riskfaktorer som intag av alkohol och nikotinbruk bör förhindras. Utöver detta kan andra familjemedlemmar testas för RPSS1-mutationer efter humangenetisk konsultation.

Andra mutationer (SPINK1, CTSC och CFTR) är inte associerade med ökad risk för pankreascancer men kan kontrolleras i forskningssyfte. Handläggning av patienter med kronisk pankreatit ändras inte när SPINK1- eller CTSC-mutationer identifieras.

Mutationer i CFTR-genen testas hos barn med misstänkt cystisk fibros eller oklar pankreatit.

13) Är kronisk pankreatit en riskfaktor för pankreascancer?

Risken för pankreascancer är ökad hos patienter med kronisk pankreatit. GRADE 2B, agreement.

Kommentar: Många fall-kontroll- och kohortstudier har visat att kronisk pankreatit innebär en ökad risk för pankreascancer⁶⁹. Flera av de äldre studierna är dock av sämre kvalitet eftersom en histologisk diagnos saknades. Risken av drabbas av pankreascancer är förhöjd med en faktor 16 hos patienter med kronisk pankreatit, och med en faktor 25 hos KP-patienter som röker⁷⁰. Enligt en metaanalys utvecklar 5 % av alla KP-patienter pankreascancer⁷¹.

Patienter med hereditär pankreatit löper en 50-gång högre risk att drabbas av pankreascancer⁷² och 50 % av dessa patienter får en pankreascancer under sitt liv. Risken för pankreascancer ökar ytterligare om en faktor 8 om patienter med HP röker⁶⁷.

Klinisk bild och Diagnostik

14) Vilka bildtekniker kan användas för diagnosticering av avancerad kronisk pankreatit?

Avancerad kronisk pankreatit kan relativt lätt diagnostiseras med transabdominellt US, DT, MR/MRCP och EUS. EUS, DT, MR/MRCP har högre tillförlitlighet för initial diagnos av KP. GRADE 1C strong agreement.

Kommentar: Avancerad kronisk pankreatit karakteriseras av morfologiska förändringar som förkalkningar, oregelbunden vidgning av pankreashuvudgången, multipla sidogångsektasier,

parenkymatrofi eller tumörliknande fokala parenkymförstoringar (framför allt i caput pankreatis). Dessa kan visualiseras med US, DT, MR/MRCP och EUS. Även komplikationer som vätskeansamlingar och pseudocystor är möjliga att visualisera med dessa metoder.

I en metalanalys avseende diagnostiska metoder vid KP analyserades data från 42 studier där 3392 patienter ingick. I denna hade EUS, ERCP, MR och DT jämförbart diagnostiskt värde vid KP. Abdominellt US hade lägre diagnostiskt värde. Valet av bilddiagnostik kan väljas utifrån invasivitet, tillgänglighet erfarenhet och kostnad.

Transabdominellt ultraljud påvisar förändringar av kronisk pankreatit i avancerat skede (till exempel förkalkningar, dilaterad/oregelbunden huvudgång, oregelbunden kontur, inhomogen ekogenicitet, atrofi eller tumörliknande pankreasförändringar, pseudocystor) men denna metod har samtidigt en begränsad möjlighet för att detektera förändringar i ett tidigt skede⁷³⁻⁷⁶.

Transabdominellt US är lättillgängligt, kräver ingen användning av kontrastmedel och utsätter inte patienten för strålning; det är därför en metod som är lätt att använda hos patienter med oklara buksmärtor med misstanke om pankreatit, eller hos patienter med kronisk pankreatit och intensifierande buksmärtor. Sensitiviteten att diagnostisera en avancerad KP motsvarade 60-70% i äldre studier⁷⁴. En pankreasbedömning försvåras om patienten är icke-fastande eller har mycket gas i ventrikeln eller colon transversum.

ERCP med kartläggning av pankreasgångsförändringar, enligt Cambridge klassifikationen, har länge varit referensmetod (gold standard). I dagsläget används ERCP bara om terapeutiska åtgärder planeras. Nackdelar med denna metod är risken för post-ERCP pankreatit (cirka 5 %), joniserande strålning i kombination med genomlysning och att metoden enbart omfattar bedömning av gångsystemet och inte parenkymet.

MRCP har på grund av de ovan nämnda anledningarna i de flesta fall ersatt ERCP för diagnostik av kronisk pankreatit. Denna metod möjliggör en kartläggning av pankreasgång- och gallgångspatologier med hög upplösning och precision utan behov av tillförsel av kontrastmedel. Den är därför också bra på att utesluta eller bekräfta pankreasgångsanomalier som pancreas divisum⁷⁷⁻⁷⁹.

En kombination av **MR/MRCP** möjliggör även bedömning av pankreasparenkymet (före och efter intravenös tillförsel av gadoliniumkontrastmedel)⁸⁰⁻⁸². MR har en betydligt lägre sensitivitet att visualisera förkalkningar jämfört med DT.

DT kan lätt diagnosticera KP vid ett avancerat skede⁸³. Det mest specifika fyndet är närvaro av förkalkningar i gångsystemet och/eller parenkymet. DT-undersökningen använder sig av

joniserande strålning och har enbart en begränsad roll för att detektera kronisk pankreatit i tidigt skede.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion bör intravenöst kontrastmedel vid såväl MR som DT användas med försiktighet, eller helt undvikas, med tanke på risken för nefrogen systematisk fibros respektive kontrastinducerad njurinsufficiens^{84, 85}.

EUS är den mest känsliga metoden för att diagnosticera KP i tidigt skede^{86, 87}. Det finns ingen säkerställd cut-off för hur många positiva kriterier som behövs för att definiera KP, men oftast anses 3-4 positiva fynd vara diagnostiskt. EUS har en sensitivitet på >80% om den jämförs med histologisk diagnos⁸⁸. EUS kan även kombineras med finnålsbiopsi vilket ytterligare ökar diagnostisk känslighet. Undersökningens kvalitet är undersökarberoende. Dock är det en invasiv undersökning och tillgängligheten varierar varför den inte alltid kan rekommenderas som förstahandsundersökning.

Bilddiagnostik vid autoimmun pankreatit. Typiska förändringar kan påvisas via abdominellt US, EUS, DT eller MR. Fynd som starkt kan tala för diagnosen – både vid DT och MR – är fokal eller diffus, så kallad ”korv-liknande” svullnad av parenkym som uppvisar oregelbunden, nedsatt kontrastuppladdning i artärfas med progressiv ökning mot de senare faserna. Utöver detta kan det finnas fokala eller diffusa strikturer av pankreasgången utan tydlig dilatation av gången och en peripankreatiskt belägen, ringformad kontrastuppladdning⁸⁹.

Likande förändringar ses vid abdominellt US eller EUS. EUS-ledd finnålsbiopsi kan verifiera diagnosen histologiskt. DT och MR används i första hand för att avgränsa en (fokal) autoimmun pankreatit från pankreascancer⁹⁰⁻⁹³.

15) Vilka bilddiagnostiska metoder är lämpliga för att undersöka orsaker till försämring hos en patient med känd kronisk pankreatit?

I första hand används DT för att utreda patienter med försämring och misstanke om komplikationer. GRADE 2C strong agreement.

Kommentar: DT med intravenös kontrast kan bedöma allvarlighetsgraden och detektera komplikationer på ett motsvarande sätt som vid akut pankreatit⁹⁴⁻⁹⁶. DT med kontrast är en enkel och snabb metod för att utesluta pankreasnekros, vätskeansamlingar, pseudocyster och trombosor.

MR före och efter intravenös tillförsel av kontrastmedel inklusive MRCP kan påvisa gångruptur och utveckling av fistuleringar samt närmare karakterisera innehållet av pankreatiska/peripankreatiska vätskeansamlingar, information som behövs som underlag för val av rätt behandlingsstrategi^{96,97}.

EUS kan användas i andra hand vid diagnostiska oklarheter. Den kan kombineras direkt med terapeutiska åtgärder (till exempel EUS-lett dränage av pseudocystor eller infekterade pankreasnekroser)^{96,98-101}.

Kronisk pankreatit karakteriseras av kroniska eller recidiverande buksmärtor. Att selektera de patienter som behöver en utredas på grund av försämring kan vara ett problem. För att begränsa upprepade DT undersökningar som innebär en strålningsbelastning kan patienter remitteras till **abdominellt US** vid icke-akuta situationer. Det saknas prospektiva systematiska studier, liksom nytto-kostnadsstudier som jämför abdominellt US med DT när det gäller patienter med kronisk pankreatit med misstänkta komplikationer.

16) Hur kan kronisk pankreatit skiljas från pankreascancer?

Att skilja en fokal pankreatit från en pankreascancer kan vara en stor utmaning. Dessa patienter ska diskuteras på en multidisciplinär konferens. Kontrastförstärkt DT eller MR används i första hand, och kan kombineras med EUS. CA 19-9 är ospecifik och kan även vara förhöjt hos patienter med fokal pankreatit. GRADE 2C strong agreement.

Kommentar: Hos många patienter är anamnes, symtomatologi och radiologi samstämmigt talande för KP. Viktnedgång och abdominella smärtor kan dock vara tecken på både pankreascancer och kronisk pankreatit. CA 19-9 kan vara förhöjt även hos patienter med fokal/diffus pankreatit^{102,103}.

I vissa fall kan det vara svårt att radiologiskt skilja KP från pankreascancer, framför allt segmentella och fokala former av KP (groove pancreatitis, fokal kronisk pankreatit) och hos patienter utan tidigare pankreatit. Vid osäkerhet i diagnostiken bör patienten tidigt diskuteras på multidisciplinär konferens (MDK). Upp till 10 % av alla patienter som genomgår en pankreasresektion på grund av misstänkt pankreascancer har ingen malignitet^{104,105}. ”Double-duct sign” med dilaterad pankreasgång och gallgång är ett ospecifikt radiologiskt fynd och finns både hos patienter med pankreascancer och med tumörliknande fokal kronisk pankreatit¹⁰⁶. Pankreascancer kan dock vara bättre avgränsad än en fokal pankreatit^{107,108}.

DT och MRT är lika bra för att utreda oklara pankreastumörer och rekommenderas i första hand^{109, 110}. ”Diffusion-weighted” MR har inte visat sig vara bättre än vanlig MR för att skilja pankreascancer från kronisk pankreatit¹⁰⁸. Positronemissionstomografi med fludeoxyglucose ¹⁸FDG-PET eller ¹⁸FDG-PET/DT har ingen plats i utredningen när det gäller att skilja pankreascancer från fokal kronisk pankreatit^{111, 112}.

EUS möjliggör en visualisering av en pankreaslesion med hög ultraljudsfrekvens och således upplösning. Denna undersökning kan även detektera hypoekogen pankreascancer < 1 cm. Datorbaserade automatiserade analyser av EUS-bilder ökade möjligheten att skilja pankreascancer från kronisk pankreatit (sensitivitet: 94 %, specificitet: 96 %)^{108, 113}. EUS kan även kombineras med elastografi, iv tillförsel av kontrastmedel och finnålspunktion.

EUS med elastografi utnyttjar skillnader i vävnadens elasticitet. Pankreascancer har en hård konsistens med låg elasticitet jämfört med kronisk pankreatit (lätt ökad elasticitet) och normal pankreasvävnad^{86, 114}. I en studie som inkluderade patienter med pankreatit, pankreascancer och pankreas-neuroendokrina tumörer kunde EUS-elastografi detektera pankreascancer med hög sensitivitet och specificitet (100 % respektive 92,9 %)¹¹⁴.

Metaanalyser har visat att EUS-finnålspunktion uppvisar en hög sensitivitet och specificitet för att diagnostisera pankreascancer (sensitivitet: 89-99 %, specificitet: 76-96 %)¹¹⁵. Dock är en finnålspunktion falskt negativ i cirka 10 % av alla patienter med pankreascancer¹¹⁶ och även med elastografi är det en utmaning, och ofta omöjligt, att detektera cancer i en kronisk inflammerad pankreas.

Jämfört med kronisk pankreatit är pankreascancer hypovaskulariserad. Denna egenskap kan utnyttjas genom att använda intravenöst kontrast vid EUS undersökningen¹¹⁷⁻¹²⁰.

Punktion kan aldrig utesluta malignitet, men kan stärka en pankreatitdiagnos. Dock bör punktion göras först efter att patienten diskuterats på MDK. Punktion via EUS är att föredra om det är möjligt, framför transabdominell punktion. Metastasering på grund av transabdominell pankreascancerpunktion är en raritet men trots allt möjligt¹²¹. Vid misstanke om pankreascancer är en cytologisk eller histologisk prov ingen förutsättning för en pankreasresektion.

17) Vad är exokrin pankreasinsufficiens?

Exokrin pankreasinsufficiens kan definieras som att nivån av pankreasenzymaktivitet i tarmlumen reducerats så att den understiger den som krävs för att upprätthålla en normal matsmältning. GRADE 1A strong agreement.

Kommentar: En internationellt accepterad definition av exokrin pankreasinsufficiens saknas. Trots detta har tillståndet definierats på ett relativt samstämmigt vis i nationella riktlinjer publicerade under senare år^{2, 4, 9, 76}. I enlighet med den definition som presenteras här utgår man från ett funktionellt perspektiv; nedsättningen av den exokrina funktionen skall vara så omfattande att den resulterar i maldigestion¹²². Denna definition är kliniskt relevant, eftersom den innebär en indikation för behandling med substitution av pankreasenzym. Det är väl känt att steatorré inträffar först när den exokrina pankreasfunktionen reducerats till cirka 5–10 % av ursprungsnivån¹²³. Den exokrina pankreasfunktionen kan med andra ord vara signifikant nedsatt utan att exokrin pankreasinsufficiens föreligger. Kronisk pankreatit är den vanligaste orsaken till exokrin pankreasinsufficiens, men det är av vikt att notera att även tillstånd som orsakar obstruktion av pankreasgången, som reducerar stimuleringen av pankreas eller som leder till att pankreassaften inte blandas med födan också kan orsaka exokrin pankreasinsufficiens¹²⁴.

18) Vilka symtom ger exokrin pankreasinsufficiens?

Typiska symtom vid exokrin pankreasinsufficiens är lös avföring, ökad avföringsfrekvens, viktförlust och minskad muskelmassa. Exokrin pankreasinsufficiens kan dock också föreligga utan uppenbara symtom. GRADE 1B strong agreement.

Kommentar: Vid exokrin pankreasinsufficiens är pankreassaftens förmåga att bryta ner fett den faktor som är av störst betydelse för utveckling av symtom och komplikationer. Flera olika faktorer bidrar till detta faktum. Lipas, som är det enzym i pankreassaften som är av störst betydelse för nedbrytning av fetter, är det minst stabila enzymet i pankreassaften. Vid kronisk pankreatit är pH i tarmlumen ofta lägre än normalt, till följd av nedsatt sekretion av bikarbonat från pankreas, vilket ytterligare bidrar till reducerad lipasaktivitet¹²⁵. Extrapankreatiska källor till lipolytisk aktivitet är också betydligt mer begränsade, jämfört med den kapacitet för nedbrytning av kolhydrater och protein som finns i saliv (salivamylas), tarmvägg (intestinala oligosackaridaser) och magsaft (gastriskt pepsinogen).

Steatorré innebär att mängden fett är ökad i avföringen, och det uppträder vid exokrin pankreasinsufficiens som en konsekvens av den nedsatta lipolytiska kapaciteten i tarmlumen. Kliniskt yttrar sig steatorré som lös, illaluktande avföring, som ibland flyter i toaletten och har ett oljigt utseende, samt ökad avföringsfrekvens. Inte sällan har patienten själv noterat att fet föda förvärrar symtomen. Den nedsatta förmågan att bryta ner fetter, ofta kombinerat med ett medvetet minskat fettintag, kan i sin tur leda till viktnedgång. De fetter som inte absorberas förhindrar också absorption av fettlösliga vitaminer och mineraler. Nedsatta nivåer av vitamin A, D, E och K är mycket vanligt hos patienter med kronisk pankreatit¹²⁶. Den tydligaste kliniska konsekvensen av detta är osteoporos¹²⁶.

Exokrin pankreasinsufficiens kan dock föreligga utan viktnedgång eller andra, för patienten uppenbara, symtom. Den kliniska betydelsen av asymtomatisk exokrin pankreasinsufficiens är inte klarlagd. Det är dock visat att patienter med kronisk pankreatit och ökad mängd fett i avföringen men utan kliniska symtom på steatorré förlorade vikt under uppföljning¹²⁷, och brister på mikronutrientier har också visats förekomma i hög utsträckning hos dessa patienter¹²⁸. Detta anses predisponera för malnutritionsrelaterade komplikationer, och utgör ett rimligt motiv till fortsatt uppföljning av symtom och nutritionsstatus hos dessa individer. Behandling med enzymsubstitution kan också övervägas, inte minst om bristtillstånd påvisats.

19) Hur ställer man diagnosen exokrin pankreasinsufficiens?

Enkla och tillförlitliga metoder för att ställa diagnosen exokrin pankreasinsufficiens saknas. Vid typiska symtom för exokrin pankreasinsufficiens och en radiologisk bild som talar för kronisk pankreatit kan diagnosen exokrin pankreasinsufficiens ställas utan ytterligare utredning. GRADE 1B strong agreement. Fekalt elastas, nutritionsmarkörer i blod, sekretinförstärkt MR och tecken till avancerade morfologiska förändringar vid annan bilddiagnostik av pankreas kan stödja diagnosen exokrin pankreasinsufficiens. GRADE 2C agreement.

Kommentar: Det existerar idag inte någon enkel och tillförlitlig metod för att ställa diagnosen exokrin pankreasinsufficiens. Det är därför rimligt att ställa denna diagnosen och inleda behandling med enzymsubstitution hos patienter med dokumenterad kronisk pankreatit och symtom som talar för exokrin pankreasinsufficiens (steatorré, viktnedgång, osteopeni) utan ytterligare utredning av pankreasfunktionen^{4, 9, 76}. I mer tveksamma fall finns flera metoder som kan vara till hjälp för att bedöma sannolikheten för om exokrin pankreasinsufficiens

föreligger eller ej.

Det finns en väl dokumenterad association mellan graden av morfologiska förändringar vid kronisk pankreatit och sannolikheten för exokrin pankreasinsufficiens¹²⁹. I närvaro av förkalkningar och dilatation av pankreas huvudgång är sannolikheten för exokrin pankreasinsufficiens > 80 %¹³⁰.

Elastas är ett enzym i pankreassaften som är mycket stabilt under passagen genom magtarmkanalen. Koncentrationen av elastas kan mätas i avföringsprov, och denna korrelerar med exokrina pankreas sekretoriska kapacitet¹³¹. Normalt värde för fekalt elastas anges till > 200 µg/g feces. Korrelationen mellan fett i feces och fekalt elastas är dock knapphändigt undersökt, och vilken nivå av fekalt elastas som krävs för att ställa diagnosen exokrin pankreasinsufficiens är inte klarlagd. En studie med patienter med känd kronisk pankreatit har visat att värden på fekalt elastas < 15 µg/g feces innebär en mycket hög sannolikhet för samtidig steatorré. Värden mellan 15 och 200 µg/g feces är dock mer svårtolkade och räcker inte ensamt för att ställa diagnosen exokrin pankreasinsufficiens.

Blodprov kan också användas för att ge stöd åt diagnosen exokrin pankreasinsufficiens. Exokrin pankreasinsufficiens innebär per definition maldigestion, och biokemiska tecken till malnutrition är därför att förvänta. Brist på fettlösliga vitaminer^{126, 132}, mineraler som zink, magnesium¹³³ och järn och plasmaprotein¹³³ har påvisats i varierande omfattning hos patienter med exokrin pankreasinsufficiens. Kroniska buksmärtor, illamående och pågående alkoholmissbruk är andra faktorer som kan orsaka malnutrition hos patienter med kronisk pankreatit, och skall övervägas som alternativa förklaringar om brister påvisas. Fler studier krävs för att bestämma den fulla nyttan av nutritionsmarkörer i blod för diagnostik av exokrin pankreasinsufficiens. En studie har visat att exokrin pankreasinsufficiens är mycket osannolikt om en panel nutritionsmarkörer i serum utfaller normalt¹³³.

Fett i feces, utandningstest med ¹³C-märkta fettsyror och det så kallade sekretintestet är mer specifika metoder för att mäta förmåga att bryta ner fett respektive kvantifiera exokrin pankreassekretion. Dessa metoder är ofta refererade i litteraturen och har relevans inom klinisk forskning. Deras användbarhet begränsas dock av att de är dyra, arbetsintensiva och svårtillgängliga. Fett i feces anses vara referensmetod för att påvisa steatorré. Testet kräver ett strikt kontrollerat fettintag på 100 g per dygn under fem dygn och uppsamling av den totala mängden avföring under de sista tre dyggen¹³⁴. Protokollet är mödosamt och oangenämt för både patient och laboratoriepersonal eftersom det innebär hantering av stora mängder avföring¹³⁴. Utandningstest med peroralt intag av ¹³C-märkta fettsyror och därefter analys av

kvoten $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ i utandningsluft är en enklare metod för att påvisa maldigestion av fett^{135,136}. Denna metod har visat god överensstämmelse med fett i feces, men substratet som används vid detta test är i dagsläget inte godkänt av Läkemedelsverket för kliniskt bruk.

Det så kallade sekretintestet bygger på analys av bikarbonat och/eller pankreasenzym i pankreassaft som aspirerats under 60 minuter från en grov kateter placerad i duodenum efter stimulering av pankreas med antingen intravenöst sekretin och/eller cholecystokinin¹³⁷ alternativt en standardiserad måltid (Lundhs test)¹³⁸. Testet har tidigare ansetts som referensmetod för tidig diagnos av kronisk pankreatit, men används inte längre främst pga att det är invasivt¹³⁹.

Konventionella bilddiagnostiska metoder som DT kan inte ge information om den exokrina pankreasfunktionen. Sekretin-MR förbättrar sensitiviteten och specificiteten för att diagnostisera kronisk pankreatit, och kan utöver detta används för att kontrollera om en exokrin pankreasfunktion föreligger. Funktionell analys av pankreasfunktion via sekretin-MR representerar ingen klinisk rutin och utvärderades i ett antal lovande kliniska studier med ett fåtal patienter.

Klinisk handläggning

20) Vilka patienter skall remitteras till specialistmottagning?

Vid misstanke om KP bör remiss utföras till gastroenterolog för utredning och diagnos. Därefter bör majoriteten av patienterna skötas i primärvården. Vid komplicerande faktorer, bör adekvat subspecialist konsulteras. GRADE 1C strong agreement.

Kommentar: Den långsiktiga behandlingen av KP inriktas dels på livsstilsfaktorer, dels på symtomkontroll¹⁴⁰ ^[1]^[2]Alkoholabstinens och rökstopp är väsentligt för behandlingen och remiss bör i förekommande fall utföras till beroendespecialist och/eller rökavvänjning. Smärtbehandlingen är många gånger en utmaning och tidig remiss till smärtspecialist kan rekommenderas, endast patienter som har god livskvalitet utan opiater kan undantas. Med tanke på den höga andelen patienter med missbruksbakgrund är risken för ett iatrogen opiatmissbruk överhängande, varför all avancerad smärtbehandling bör skötas av eller i samråd med smärtspecialist.^[1]^[2]Vid mer avancerad sjukdom, där man inte får acceptabel symtomkontroll med sedvanlig konservativ behandling, bör patienten remitteras till gastroenterolog, alternativt endokrinolog, för bedömning och vid behov justering av

medicinering. Endoskopisk och, i sista hand, kirurgisk åtgärd kan bli aktuell hos utvalda patienter där farmakologisk smärtbehandling inte räcker. Ställningstagande till sådan åtgärd bör göras av erfaren ERCP:ist respektive pankreaskirurg¹⁴⁰.

21) Vad behöver kontrolleras vid uppföljning av patienter med kronisk pankreatit?

Vid uppföljning av patienter med kronisk pankreatit bör behandlande läkare efterhöra patientens aktuella besvär, inventera rökvanor, alkoholkonsumtion och analgetikabruk samt kontrollera vikt. Symtom talande för maldigestion bör specifikt efterfrågas hos såväl patienter med som utan känd exokrin pankreasinsufficiens, och terapi med pankreasenzymsubstitution bör inledas eller justeras vid behov. GRADE 1B strong agreement. I samband med återbesök rekommenderas kontroll av basala blodprover i syfte att detektera tecken till malnutrition och lokala komplikationer. GRADE 1C strong agreement.

Kommentar: Nyttan av uppföljning hos patienter med kronisk pankreatit är inte systematiskt studerad. Rekommendationer baseras därför på kunskaper om sjukdomens naturalförlopp och dokumenterad nytta av vissa specifika interventioner. Kronisk smärta, alkoholmissbruk, rökning och skadligt bruk av analgetika förekommer ofta hos patienter med kronisk pankreatit, inte sällan med betydande negativa konsekvenser för social situation och arbetsförmåga. Diabetes mellitus⁴⁵ och exokrin insufficiens²⁰ är vanliga komplikationer, och risken för dessa är starkt associerad med sjukdomens duration. Malnutrition och associerade komplikationer som exempelvis osteoporos^{126, 132} är vanligt, och orsakas ofta av en kombination av minskat matintag på grund av smärtor, alkoholmissbruk och exokrin pankreasinsufficiens. Mindre vanliga komplikationer utgörs av pseudocystor, kompression och strikturering av gallvägar och duodenum samt porta- och mjältvenstrombos.

I samband med återbesök för kronisk pankreatit bör alkoholkonsumtion utvärderas, och total avhållsamhet från alkohol rekommenderas. Kontinuerlig uppföljning av alkoholvanor har visats förebygga återfall i alkoholrelaterad akut pankreatit i en randomiserad studie¹⁴¹ och patienter som följs av multidisciplinärt team inkluderande beroendespecialist har visats minska sitt alkoholmissbruk¹⁴². Det finns övertygande evidens för att rökning inte bara ökar risken för att utveckla kronisk pankreatit¹⁴³ utan också ökar risken för ett ogynnsamt förlopp med snabbare progress och ökad risk för komplikationer hos patienter med manifest kronisk

pankreatit^{144, 145}. Patienter med kronisk pankreatit bör tidigt informeras om risker med fortsatt rökning, och stöd för rökstopp bör erbjudas. Buksmärter hos patienter med kronisk pankreatit kan orsakas av flera pankreatiska och extrapankreatiska tillstånd och kräver noggrann anamnes och ställningstagande till kompletterande utredning. Förskrivning av analgetika till patienter med kronisk pankreatit och smärter är en svår balansgång mellan smärtgenombrott och risk för opioidinducerad hyperalgesi och beroende¹⁴⁶. Kvarstående besvär med viktnedgång och diarré är mycket vanligt förekommande hos patienter som är under behandling med pankreasenzymsubstitution^{147, 148}. Inte sällan förskrivs pankreasenzymsubstitution i doser som är lägre än vad som generellt rekommenderas¹⁴⁷. Även då pankreasenzymsubstitution förskrivs i hög dos kommer en betydande andel patienter ha kvarstående steatorré^{149, 150}.

Vilka blodprover som bör kontrolleras i samband med återbesök för kronisk pankreatit är inte undersökt. Baserat på kunskaper om de komplikationer som är associerade med kronisk pankreatit kan det anses rimligt att utöver rutinprover inkludera amylas och leverstatus för att detektera gallvägskomplikationer, HbA1c och prov som avspeglar nutritionstatus. Sporadisk bentäthetsmätning mot bakgrund av osteoporosrisken bör övervägas¹⁹.

Pankreatit hos barn

22) Vad särskiljer pankreatit hos barn jämfört med hos vuxna

Det finns fler etiologiska faktorer vid pankreatit hos barn. Sannolikt har genetiska faktorer större betydelse för denna patientgrupp. Akut pankreatit hos barn är oftast mild och snabbt övergående. Recidiverande akut pankreatit kan resultera i kronisk pankreatit.

Kommentar: Det finns färre publikationer om pankreatit hos barn jämfört med hos vuxna. I en retrospektiv analys på 156 barn med pankreatit hade ett barn svår nekrotiserande pankreatit och ett barn hereditär recidiverande pankreatit. Övriga hade milda pankreatiter⁷⁶. Hos 589 barn med pankreatit fann man följande bakomliggande orsaker: idiopatisk 23 %, trauma 22 %, strukturella anomalier (till exempel pankreas annuläre) 15 %, multisystemsjukdomar 14 %, läkemedelsinducerad pankreatit 12 %, Infektioner 10 %, hereditär 2 % och metabola orsaker 2 %¹⁵¹. I en asiatisk studie uppvisade nästan 50 % av alla barn med akut pankreatit medfödda gallgångsanomalier¹⁵². Få studier har gjorts med barn med kronisk pankreatit och etiologin har varit svår att fastställa¹⁵³. Troligtvis har många av dessa barn genetiska orsaker

till sin pankreatit^{13, 154}. En nyligen publicerad studie visar en ökad incidens och prevalens av kronisk pankreatit hos unga vuxna¹⁵⁵.

Cystisk fibros beror på mutationer i CFTR-genen och resulterar i ett högvisköst pankreassekret som leder till en progredierande pankreasatrofi¹⁵⁶. I de flesta fall associeras detta inte med inflammation eller smärtor i pankreas. 85 % av alla barn > 5 års ålder med cystisk fibros har exokrin pankreasinsufficiens¹⁵⁷. 2–4 % av alla patienter med cystisk fibros utvecklar någon form av akut eller kronisk pankreatit¹⁵⁸⁻¹⁶⁰. Pankreatit kan vara första tecknet till en bakomliggande cystisk fibros. Risken för pankreatit är mycket högre hos CF-patienter som är pankreassufficienta jämfört med CF-barn som uppvisar en exokrin pankreasinsufficiens¹⁶¹.

23) Hur diagnostiseras KP hos barn?

Morfologiska pankreasförändringar talande för kronisk pankreatit i kombination med buksmärter, exokrin- eller endokrin pankreasinsufficiens definierar KP. Diagnosen kan också ställas med histopatologi. GRADE 2C Strong agreement.

Kommentar: Recidiverande och kronisk pankreatit har definierats enligt flera olika kriterier²⁰ där vanligtvis morfologiska (röntgenologiska) förändringar i bukspottskörteln krävs för diagnos, detta har även applicerats på barn. Med nyare klassificeringssystem kan även etiologi, kliniskt stadium och svårighetsgrad av sjukdomen detekteras (M-ANNHEIM klassifikation)^{142, 162}.

Definition kronisk pankreatit hos barn kräver minst ett av följande tre kriterier

1. Buksmärter förenliga med smärtor från bukspottskörteln **och** radiologiska förändringar talande för kroniska pankreasskador
2. Fynd förenliga med exokrin pankreasinsufficiens **och** radiologiska förändringar talande för kroniska pankreasskador
3. Fynd förenliga med endokrin pankreasinsufficiens **och** radiologiska förändringar talande för kroniska pankreasskador

eller

Histologiska fynd vid kirurgi eller vid pankreasbiopsi förenliga med kronisk pankreatit,

Observera att barn kan uppvisa tecken (enligt kriterierna ovan) på kronisk pankreatit utan att tidigare diagnosticerats med akut pankreatit.

En internationell arbetsgrupp i Nordamerika (International Study Group of Pediatric Pancreatitis: InSearch for a Cure -INSPPIRE) har försökt standardisera definitioner för pankreatit hos barn¹⁶³ (kriterier se nedan).

Faktaruta: Definition kronisk pankreatit hos barn enligt INSPPIRE-gruppen¹⁶³.

Definitioner enligt INSPPIRE-gruppen:

- 1. Radiologiska förändringar talande för kroniska pankreasskador:** gångskador (oregelbunden kontur av pankreasgången eller sidogångarna, intraduktala fyllningsdefekter, sten/grus, strikturer eller dilatation) och parenkymala förändringar (generell eller fokal förstoring, oregelbunden kontur/accentuerad lobulär arkitektur, kaviteter, förkalkningar, oregelbunden ekogenicitet).
Radiologiska modaliteter kan inkludera: CT, MR/MRCP/MR med sekretinstimulering, ERCP, abdominellt ultraljud och endoskopiskt ultraljud (EUS: 5 kriterier enligt Rosemont klassifikationen måste uppfyllas).
- 2. Exokrin pankreasinsufficiens** (f-elastas < 100ug/g avföring- 2 separata prover \geq 1 månad mellan provtagningarna eller en koeficient av fett absorption < 90% vid 72h avförings fett samling*. (Ingen av testerna skall utföras i anslutning till en episod med akut pankreatit, då testerna då kan visa falskt positiv) **och** radiologiska fynd enligt ovan).
*Anm.: i Sverige används *Lundhs test efter måltidsstimulering* och aspiration av duodenalvätska för analys av lipas/Co-lipas istället för 3 dygns fett i feces.
- 3. Endokrin pankreasinsufficiens** (enligt 2006 WHO's klassifikation för diagnoskriterier av diabetes mellitus (f-glukos \geq 7.0 mmol/l eller plasma glukos \geq 11.1 mmol/l 2 timmar efter glukosbelastning 1,75 g/kg (maximalt 75 g vid glukos belastning hos barn) **och** radiologiska fynd enligt ovan.

24) Vilka bilddiagnostiska metoder används för barn?

Transabdominellt US, EUS, MR/MRCP används vid pankreasutredning hos barn. GRADE 2C Strong agreement. DT bör användas med försiktighet hos barn på grund av den potentiellt farliga joniserande strålningen.

Kommentar: Transabdominellt US är en enkel initial screeningmetod för att bedöma pankreas. Fördelar med denna metod är att den är icke-invasiv, lättillgänglig och inte innebär någon ökad strålningsrisk. Jämförande kontrollerade studier mellan transabdominellt ultraljud och andra metoder saknas hos barn. En MR-undersökning hos barn yngre än 8 år är möjlig enbart i narkos. MRCP används i första hand för att utreda både pankreas- och gallgång. Studier tyder på att MRCP efter intravenös tillförsel av sekretin ökar de diagnostiska möjligheterna av MR/MRCP även hos pediatrika patienter^{164,165}.

ERCP används bara när terapeutiska och diagnostiska interventioner planeras och görs i narkos. EUS möjliggör bedömning av pankreas med hög sensitivitet (men är undersökarberoende) och kan användas hos barn > 5 år utan ökad risk för komplikationer. På grund av ökad strålningsrisk bör DT användas försiktigt, och framför allt då man misstänker komplikationer vid akut och kronisk pankreatit hos barn.

25) Hur handläggs barn med KP?

Handläggning av barn med pankreatit skall ske multidisciplinärt med pediatrika gastroenterologer och kirurger, endoskopister med stor vana av ERCP på barn, dietist och smärteam. GRADE 1C strong agreement.

Kommentar: Behandlingen av patienter med akut eller kronisk pankreatit skiljer sig inte väsentligt från terapimöjligheterna som diskuteras hos vuxna patienter med pankreatit (endoskopi, enzymsubstitution, operation). Dock är det viktigt att en möjlig exokrin pankreasinsufficiens diagnostiseras och behandlas i tidigt skede för att förhindra en malnutrition hos växande barn och ungdomar med kronisk pankreatit. Den icke-invasiva andningsanalysen baserad på ¹³C-Mixed Triglycerides (till exempel IRIS[®], Infra Red Isotope Analyser) har visat lovande resultat för diagnos, monitorering och optimering av enzymtillskott hos barn med CF och exokrin pankreasinsufficiens¹⁶⁶.

Total pankreatektomi med ö-celltransplantation (TPIAT) kan vara en behandlingsmöjlighet hos patienter med terapistrefraktära smärtor¹⁶⁷⁻¹⁶⁹.

Nutrition och malnutrition vid KP

26) Finns det risk för undernäring hos patienter med KP?

Patienter med KP löper risk för att utveckla undernäring. GRADE 2B strong agreement

Kommentar: Undernäring vid KP är vanligt³. Den beror på ett resultat av ett komplext samspel mellan underliggande sjukdom, metabola förändringar och ett minskat energiintag. Vid KP kan det minskade energiintaget bero på maldigestion, smärtor i samband med måltid samt steatorré. På senare år har hälso- och sjukvården introducerat begreppet kakexi för att betona den sjukdomsutlösta inflammationens betydelse för att utveckla undernäring. Kakexi utmärker sig med att det sällan räcker med nutritionsbehandling för att vända den katabola processen^{170, 171}.

27) Hur kan man screena för undernäring hos patienter med KP ?

Patienter med KP bör screenas för undernäringstillstånd. För detta krävs information om vikt förlust, aktuell vikt, och ätproblem. Undernäringstillståndet kan också mätas med blodprover. GRADE 1B agreement.

Kommentar: Det finns många screeninginstrument, men bara ett fåtal är översatta och validerade till svenska. Subjective Global Assessment finns i olika varianter och anses ofta vara en gold standard för att utreda undernäring. Den tar dock inte hänsyn till bakomliggande sjukdom. Riktlinjer från den europeiska nutritionsorganisationen ESPEN¹⁷² rekommenderar Nutrition Risk Screening (NRS) 2002 och Malnutrition Universal Screening Tool (MUST). Låga laboratorievärden av kalcium, magnesium, zink, S-folat och tiamin har rapporterats som en följd av KP, men finns inte med som utredningsvariabler i screeninginstrumenten¹³³. CRP och albumin indikerar inflammatoriskt tillstånd, och kan också påverka och förvärra undernäring och kakexi samt framför allt förmågan att tillgodogöra sig energi och näring¹⁷².

28) Rekommenderas kostförändringar avseende innehåll av kolhydrater, fett och proteiner vid KP?

Små måltider som intas ofta är att föredra för att uppnå adekvat energiintag, eftersom detta innebär ett begränsat fettintag per måltid. GRADE 2B strong agreement.

Kommentar: Många små måltider med normal andel fett rekommenderas vid KP². Ett reducerat fettintag (0,5 g/kg) kan innebära symptomkontroll vid svår steatorré och i de fall pankreaszymer *ej* har effekt, men leder då oftast till lägre energiintag och ett lägre intag av fettlösliga vitaminer. I de fall pankreasenzym har effekt kan ett normalt intag av fett ge en bättre digestion och absorption¹⁷³.

Det finns ingen studie avseende sambandet mellan kostintag och senare konsekvenser av kronisk pankreatit. Teoretiskt kan komplexa kolhydrater och fiberrik kost fördröja uppkomsten av diabetes. Fiberintag begränsas ofta hos patienter med kronisk pankreatit på grund av hypotesen att de adsorberar matsmältningszymer och därmed stör deras verkan, vilket visats i en djurmodell^{174, 175}. Bevisen för denna hypotes är dock baserade på svaga och indirekta uppgifter (till exempel triolein utandningsprov) som kan påverkas av den fördröjda magsäckstömningen genom fiber¹⁷⁶.

Rekommenderat näringsintag:

Energiintag: 25 – 35 kcal/d/kg

Proteinintag: 1,0 – 1,5 g/kg

Fett: 30 energiprocent, framför allt från vegetabiliskt fett

Fiber: lågt intag rekommenderas

29) Finns stöd för kosttillägg hos patienter med KP?

*Vanlig mat är tillräckligt i de flesta fall, men om energiintaget är lågt kan kosttillägg vara ett alternativ i kombination med enzymer. Om dessa *ej* tolereras kan man prova peptidbaserade näringsdrycker, så kallad elementardiet. GRADE 2C strong agreement.*

Kommentar: Elementardiet är en näringsmässigt komplett dryck baserad på essentiella och icke essentiella aminosyror, kolhydrat, fett (långa-/medellånga kedjor av triglycerider (LCT

och MCT)), vitaminer, mineraler och spårämnen. De är troligen mer effektiva, men samtidigt svåra att acceptera, och innebär därmed låg compliance¹⁷³.

30) Finns stöd för enteral eller parenteral nutrition hos patienter med KP?

Vanlig mat är att föredra för patienter med mild till måttligt svår pankreatit. Enteral nutrition föredras framför parenteral nutrition om oralt intag ej är möjligt eller bör undvikas. GRADE 2C strong agreement. Parenteral nutrition kan i sällsynta fall bli nödvändig vid komplikationer som komplexa fistuleringar, svår smärta i kombination med undernäring och endast i de fall enteral nutrition ej är möjligt. GRADE 1C strong agreement.

Kommentar: Enteral nutrition ges med fördel kontinuerligt, mycket långsamt över dygnet. Det finns ingen evidens för att enteral nutrition endast kan ges via jejunostomi, även om det föreslås av ESPEN guidelines¹⁷². Parenteral nutrition ska endast ges när enteral eller oral nutrition inte är möjlig^{170, 173, 177}.

31) Kan medellånga kejsor av triglycerider fett minska symtom vid KP?

Preparat med medellånga kedjor av triglycerider (MCT) har inte visat några klara, entydiga fördelar vad gäller näringsintag, utan beskrivs som kostsamt och svårt att tolerera. GRADE 2C strong agreement.

Kommentar: Preparat med MCT kan dock rekommenderas i de fall inget annat hjälper, och behöver då ändå kompletteras med enzymer. Vid enteral nutrition är en sondnäring med MCT att föredra på grund av svårigheten att administrera enzymer samtidigt med sondmatning¹⁷⁰.

32) Bör dietist kontaktas vid kronisk pankreatit?

Nutritionsbehandling i samråd med dietist rekommenderas. GRADE 2C strong agreement.

Kommentar: En randomiserad kontrollerad studie har visat positivt resultat. Syftet är att säkerställa adekvat näringsintag, förhindra viktförlust hos vuxna och säkra tillväxt hos barn. Alla barn med kronisk pankreatit bör nutritionsbehandlas av dietist^{2, 178}.

Terapi

Kirurgisk terapi

33) Kan kirurgisk behandling rekommenderas mot smärta vid kronisk pankreatit?

Kirurgi lindrar smärta och i selekterade patientmaterial upprätthålls effekten över tid hos ungefär 80 % av patienterna. GRADE 2B agreement. Kirurgisk smärtbehandling har störst effekt i tidiga stadier av kronisk pankreatit (< 3 år från symtomdebut). GRADE 2C weak agreement. Pankreaskirurgi bör övervägas innan opioidberoende utvecklats för patienter där det trots optimal icke-interventionell behandling (inklusive rökstopp och alkoholabstinens) finns behov av starka opioider för smärtlindring, och där dessa smärtor förväntas bestå i mer än tre månader. Indikation för pankreaskirurgi bör beslutas på en multidisciplinär beslutskonferens med en erfaren kirurg och gastroenterolog (GRADE 1C).

Kommentar: Det finns ingen kontrollerad randomiserad studie som jämför kirurgi med konservativ behandling och placeboeffekter av kirurgi kan således inte värderas. Studier som utvärderar det naturliga förloppet av smärta vid kronisk pankreatit har dokumenterat att 47–80 % av patienterna med avancerad kronisk pankreatit uppnår spontan smärtlindring 10–15 år efter sjukdomens debut^{180, 181}. Emellertid är remission oföretsägbar, och en del patienter kommer att drabbas av smärta på obestämd tid. Strategin att vänta på spontan smärtlindring har definierats som otillförlitlig av American Gastroenterological Association¹⁸². Kirurgi har visat bättre långtidsresultat än endoskopisk behandling avseende smärtreduktion^{183, 184}. Ett flertal studier visar att kirurgi minskar smärta såväl på lång som på kort sikt med en låg mortalitet (1–3 %) och en acceptabel morbiditet (10–50 %)^{185, 186}.

Tre kohortstudier indicerar att senare kirurgi (> 3 respektive > 6 år efter symtomdebut) och preoperativt behov av opioider reducerar den smärtlindrande effekten av kirurgi¹⁸⁷. En pågående multicenter randomiserad kontrollerad studie undersöker om tidig kirurgi ger bättre smärtlindring jämfört med farmakologisk och endoskopisk step up-behandling vid kronisk pankreatit¹⁸⁸. Det finns i nuläget inga studier som definierar vid vilken smärtnivå som kirurgisk behandling bör rekommenderas¹⁸², men en försening i behandlingen kan påverka livskvalitet, öka medicinska och sociala kostnader¹⁸⁹ och orsaka narkotikamissbruk¹⁹⁰. Enligt en studie på kronisk icke-cancerrelaterad smärta var tidigare anamnes på icke-opioid missbruk (som alkohol) den starkaste prediktorn för att utveckla narkotikaberoende¹⁹¹. För att undvika

opioidberoende och öka sannolikheten till smärtlindring bör kirurgi övervägas tidigt, innan ett beroende utvecklats, om patientens smärtor är opioidkrävande. Indikationen för och beslut om kirurgi bör alltid diskuteras och tas på en MDK med en erfaren gastroenterolog och kirurg¹⁷⁹.

34) Vilka kirurgiska tekniker rekommenderas vid operation av kronisk pankreatit på smärtindikation?

Pankreatoduodenektomi eller blandtekniker som till exempel Beger eller Frey's operation har likartade resultat och kan rekommenderas för patienter med inflammatorisk massa i caput pankreatis GRADE 1B agreement. Pankreatoduodenektomi rekommenderas för patienter med kronisk pankreatit där cancer i caput pankreatis inte är uteslutet. GRADE 2C agreement. Dränering/dekompressionskirurgi kan väljas vid utvidgning av pankreashuvudgång (> 7 mm) om ingen malignitetsmisstanke föreligger GRADE 2C agreement.. Distal pankreatektomi är indicerad vid cancermisstanke i cauda pankreatis och kan vara indicerad vid kronisk pankreatit huvudsakligen i corpus och cauda pankreatis. GRADE 2B agreement.

Kommentar: De aktuella alternativen vid smärtekirurgi för kronisk pankreatit kan delas in i tre kategorier: dekompression/dränering¹⁹², resektion^{193, 194, 195} och blandteknik¹⁹⁵.

Dränerings/dekompressionstekniker kan tillämpas på patienter med dilaterad huvudpankreasgång (>7 mm)¹⁹⁵ om en fokal inflammatorisk massa saknas. Hypotesen bakom teknikerna är att högt tryck i gångsystemet och omgivande pankreasparenkym orsakar dilatation av pankreasgången och smärta¹⁹⁶.

Resektionstekniker används hos patienter med en fokal inflammatorisk massa i pankreas, särskilt om pankreascancer inte kan uteslutas. Flera författare anser att den inflammatoriska massan i caput pankreatis är utgångspunkt för pankreasutlöst smärta vid kronisk pankreatit^{195,197}, och förespråkar därför resektionskirurgi i form av pankreatoduodenektomi (PD) eller pylorusbevarande PD.

Blandtekniker innebär att såväl resektion som dränering/dekompression ingår. Den inflammatoriska massan i caput pankreatis avlägsnas och den blockerade pankreasregionen (corpus och cauda) dräneras. Internationellt används i huvudsak två tekniker: 1) partiell resektion av pankreashuvudet med bevarande av duodenum, initialt så kallad Beger teknik¹⁹⁵ men som av tekniska skäl senare modifierats i den så kallade Berne tekniken med jämförbara

resultat och 2) Frey teknik där vävnad i caput pankreatis utförskaffas samtidigt som en långsgående pankreatikojejunostomi anläggs¹⁹⁸.

Den långsiktiga smärtlindrande effekten är något lägre (50 % varav 15–30 % hade besvärande smärta) vid dränerings/ dekompressionstekniker¹⁹⁹ jämfört med PD (70–89 %)²⁰⁰⁻²⁰² och blandtekniker 82–100 %^{194, 203, 204}. Ett par studier talar för något bättre resultat vid blandteknik jämfört med PD.

Distal pankreasresektion är indicerad vid inflammatorisk massa i corpus eller cauda pankreatis eller efter obstruktiv kronisk pankreatit med påverkan på corpus eller cauda pankreatis²⁰⁵. Distal pankreasresektion utförs sällan vid kronisk pankreatit och få uppgifter finns tillgängliga från de senaste 10 åren²⁰⁶. När distal pankreasresektion utfördes med strikt indikation för övervägande vänstersidig sjukdom, obstruktiv kronisk pankreatit eller stora pseudocystor uppmättes smärtlindring hos 88-90% av patienterna²⁰⁷.

Interventionell terapi

35) Vilka övriga interventionella behandlingsalternativ finns för smärta vid kronisk pankreatit?

Nervblockader kan inte rekommenderas vid kronisk pankreatit, och i den mån de skall användas bör de utföras inom ramen för studier. GRADE 2B agreement.

Kommentar: Bevis för effekter av nervblockad är knapphändiga och metoderna behöver utvärderas i studier. Bilateral thoracoscopisk ablation av större splanchniska nerver har i prospektiva studier visat en 28 % långsiktig smärtlindring²⁰⁸. I två systematiska översikter drogs slutsatsen att denna teknik lindrar smärta och är associerad med en förbättring i livskvalitet²⁰⁹. En metaanalys visade att högre ålder och lägre initialt opioidintag var associerat med bättre smärtlindring. I samtliga fall studerades patienter för vilka andra standardtekniker hade misslyckats och kontrollgrupper saknades. Publicerade fallserier rapporterade att patienter med kronisk pankreatit och refraktär smärta uppnår förbättring efter implantation av en spinal cord stimulator²¹⁰. Transkraniell magnetisk cortexstimulering har visat signifikant större smärtlindrande effekt jämfört med kontrollgruppen i en randomiserad kontrollerad studie med 17 patienter²¹¹. EUS-ledd celiacus blockad kan vara en möjlighet för patienter som inte svarar på andra terapeutiska behandlingar³.

36) Hur skall pankreatiska pseudocystor behandlas vid kronisk pankreatit?

Aktiv behandling bör reserveras för symtomatiska eller komplicerade pseudocystor. GRADE 2C strong agreement. Endoskopisk intern dränering är att föredra framför kirurgisk dränering. GRADE 2A strong agreement. Vid brustet pseudoaneurysm som komplikation till en pseudocysta rekommenderas angiografisk endovaskulär behandling med embolisering; kirurgi bör reserveras för situationer där endovaskulär behandling har varit ineffektiv. GRADE 1C strong agreement.

Kommentar: En pankreatisk pseudocysta är en vätskeansamling med hög koncentration av amylas, omgiven av en fibrös kapsel. Många studier skiljer inte mellan pseudocystor vid akut och kronisk pankreatit och bygger dessutom på små patientserier, vilket gör att det vetenskapliga underlaget för beslutsfattande är bristfälligt. De flesta pseudocystor är små och asymtomatiska²¹². Mindre än 10 % av asymtomatiska pseudocystor leder till komplikationer^{213,214} varför behandling rekommenderas först vid symptom såsom smärtor, vaskulär kompression, symptomgivande ventrikel- eller duodenal kompression, biliär stenosis, infektion, blödning eller pancreaticopleural fistel.

Om det finns kommunikation mellan pseudocysta och pankreasgång kan pseudocystor tömmas endoskopiskt via papillen med en stent i pankreas huvudgång. En transmural dränering (transduodenalt eller transgastralt) via EUS rekommenderas om pseudocystan inte kommunicerar med pankreas huvudgång²¹⁵. Dränering via EUS är mycket effektivt och har en låg frekvens av biverkningar och dödlighet²¹⁶. I multilobulerade pseudocystor med nekrotisk debris är kirurgisk dränering att föredra²¹⁷. Kirurgi kan i vissa fall även vara indicerat för stora eller multipla symptomgivande cystor eller för pseudocystor till följd av stenosis, konkrement eller duktala störningar om dessa inte kan dräneras endoskopiskt.

Det finns inga stora skillnader mellan kirurgisk behandling och EUS-dränering avseende behandlingseffekt, komplikationer och återfallsfrekvens²¹⁸, men EUS-dränering erbjuder en kortare sjukhusvistelse och lägre kostnader²¹⁹. En så kallad "step-up-approach", där endoskopisk terapi används i första hand och kirurgisk behandling vid recidiv, rekommenderas²²⁰. En undersökning i Sverige visade stor heterogenitet vid terapi av pseudocystor i praktiken²²¹. Den farligaste komplikationen till pseudocystor är bristning av ett pseudoaneurysm i någon av de peripankreatiska artärerna, vilket kan leda till massiva inre blödningar och en hög risk för död. Angiografi med endovaskulär embolisering är förstahandsbehandling för pseudoaneurysm vid kronisk pankreatit. Kirurgi bör användas i

andra hand när embolisering inte löser blödningsproblemen²²². Hemorragiskt återfall och sjuklighet är vanligare efter operation än efter angio-embolisering²²³.

Perkutan dränering av pseudocystor rekommenderas endast för behandling av infekterade pseudocystor om endoskopiska och kirurgiska alternativ inte är tillgängliga och patientens kliniska situation kräver snabb dränering²²⁴.

37) Hur skall kronisk pankreatit-relaterad biliär stenos behandlas endoskopiskt och kirurgiskt?

Invasiv (kirurgisk eller endoskopisk) åtgärd av biliär stenos rekommenderas vid kolangitepisoder, en progressiv ökning av biliär striktur med gallgångsdilatation, tillhörande koledokolitiasis, ikterus eller förhöjda bilirubin eller alkaliska fosfataser i över en månad som tecken på kolestas. Kirurgisk behandling bör övervägas för behandling av symtomatisk biliär stenos GRADE 2C agreement. Endoskopisk stentbehandling kan användas för att tillfälligt stabilisera eller förbättra patienter inför kirurgi, för patienter som inte tål kirurgi på grund av övrig sjuklighet eller för patienter som inte vill genomgå kirurgisk behandling. GRADE 2C agreement. Endoskopisk terapi med gångdekompresion kan användas som enda behandling, men är mindre effektiv och håller kortare tid jämfört med kirurgisk avlastning. GRADE 1B agreement.

Kommentar: Incidensen av biliär stenos hos patienter med KP är variabel, det kan drabba upp till 60 % av patienterna med en inflammatorisk massa i caput pankreatis²²⁵. För 20–50 % av patienterna går symtomen (ikterus) i spontan regress inom den första månaden. Detta gäller framförallt vid alkoholinducerad kronisk pankreatit när patienterna avstår från alkoholintag. Kolangit uppträder i 10 % av fallen²²⁵. Indikationer för galldränering vid kronisk pankreatit är kolangitepisoder, en progressiv ökning av biliär stenos med gallgångsdilatation, tillhörande koledokolitiasis²²⁶. Behandling av gallgångsstenos kan utföras endoskopiskt eller kirurgiskt. Inga adekvata jämförande studier har utförts. Stentbehandling medför en hög frekvens av återfall och kolangit på medellång till lång sikt varför kirurgisk bypassbehandling kan rekommenderas på operabla patienter²²⁷. Stentning kan användas som en tillfällig åtgärd för att stabilisera patienten, eller som ett definitivt behandlingsförsök i fall där kirurgiska risker bedöms höga eller när patienter motsätter sig kirurgi. I sådana fall fås de bästa resultaten med placering av flera stentar eller metalltäckta stentar²²⁸.

För patienter med inflammatorisk massa i caput pankreatis eller pankreasutlöst smärta och dilatation av pankreashuvudgång bör biliär bypass i kombination med resektion utföras.

38) Hur skall KP-relaterad duodenal stenosis behandlas?

Duodenal obstruktion bör hanteras kirurgiskt vid komplett obstruktion eller vid partiell obstruktion som inte har förbättrats efter två till tre veckors konservativ behandling GRADE 2C strong agreement.

Kommentar: Duodenal obstruktion drabbar cirka 1 % av patienterna med KP och orsakas av en inflammatorisk massa i caput pankreatis eller av paraduodenal pankreatit²²⁹. När hindret är partiellt och isolerat är konservativ behandling med "tarmvila" och parenteral nutrition i två till tre veckor ett alternativ. Om denna metod misslyckas (cirka 12 % av patienter med duodenalstenos), är kirurgiskt ingrepp indicerat. I fall där duodenalobstruktion är associerad med en inflammatorisk massa i caput pankreatis, pankreassmärta eller gallgångstenos, bör behandling av duodenal obstruktion kombineras med motsvarande kirurgisk teknik, i övriga fall är gastrojejunostomi indicerat.

39) Hur skall asymtomatiska patienter med kronisk pankreatit och utvidgning av pankreas huvudgång behandlas?

Behandling av asymtomatiska patienter utan komplikationer rekommenderas vanligtvis inte. GRADE 2B agreement.

40) Hur skall fistlar och asciter relaterade till kronisk pankreatit diagnostiseras och behandlas?

Kronisk pankreatit-relaterade fistlar och asciter diagnostiseras när höga nivåer av amylas observeras i den patologiska vätskan (asciter, pleuravätska etcetera). Initialt rekommenderas konservativ behandling med enteral eller parenteral nutrition eventuellt med tillägg av somatostatin eller dess analoger. Vid utebliven förbättring rekommenderas endoskopisk behandling av gångsystemets störningar eller kirurgi GRADE 1C agreement.

Kommentar: Kommunikation mellan pankreas gångsystem och bukhålan genererar ascites, och kommunikation med pleurarummet orsakar pleural utgjutning. Pankreasfistulering som orsak kan bekräftas av förhöjda nivåer av amylas (> 60 000 ukat/L) i den patologiska vätskan. MRCP kan ibland bidra till att bestämma och lokalisera läckage/fistulering²³⁰. Behandlingsrekommendationerna baseras på fallserier och retrospektiva studier med lågt vetenskapligt bevisvärde. Det finns inga randomiserade studier och behandlingar har inte jämförts med en kontrollgrupp.

En step-up-strategi rekommenderas^{230, 231}: A) Medicinsk behandling med enteral eller parenteral nutrition. För att minska volymen av pankreatisk sekretion kan jejunal sond användas vid enteral nutrition och somatostatin eller dess analoger kan adderas²³²; B) Endoskopisk behandling av gångsystemet²³¹⁻²³³; C) eller kirurgisk behandling^{231, 232}. Efter perkutan punktion eller kirurgi, kan externa pankreasfistlar uppstå. Dessa kan hanteras på samma sätt som interna fistlar²³⁴.

41) Hur skall varicer till följd av mjältvenstrombos vid kronisk pankreatit diagnostiseras och behandlas?

Varixblödning på grund av mjältvenstrombos bör behandlas med splenektomi. GRADE 1C strong agreement. Profylaktisk splenektomi kan övervägas när en patient med asymtomatiska gastriska varicer på grund av mjältvenstrombos genomgår kirurgi för andra komplikationer av kronisk pankreatit. GRADE 2C agreement.

Farmakologisk terapi

42) Vilken är den optimala farmakologiska behandlingen för smärta vid kronisk pankreatit?

I första hand ska orsakerna till pankreatit elimineras. För de flesta patienter innebär det rökstopp och alkoholabstinens. GRADE 1B strong agreement. Smärtbehandling vid kronisk pankreatit ska stå i samklang med de principer som tagits fram av World Health Organization (WHO) för kroniska icke-maligna smärttillstånd. GRADE 1B, strong agreement.

Kommentar: I samband med att smärtbehandling initieras ska om möjligt orsakerna till KP elimineras. Detta innebär rökstopp och alkoholabstinens hos de patienter där det är aktuellt⁵. Paracetamol är ofta förstahandsval vid smärtbehandling, medan NSAIDs bör undvikas på grund av dess uttalade gastrointestinala biverkningar. Vid behov av starkare analgetika kan tramadol användas innan starkare opioider testas. I en randomiserad studie vid kronisk pankreatit hade tramadol färre intestinala biverkningar än morfin i ekvipotenta doser²³⁵.

Om inte tillräcklig smärtlindring uppnås med tramadol blir det sista steget behandling med en starkare opioid. Indikationen ska reevalueras efter 3 månader³. Opioider verkar oftast på μ -receptorn, men det finns stora skillnader i de olika preparatens verkningsprofiler, inte minst på en individuell bas, vilket även är visat på studier med patienter med kronisk pankreatit^{236, 237}. Vanligen är förstahandsvalet bland opioider en depotberedning av en μ -agonist, eventuellt i kombination med en snabbverkande beredning för genombrottsmäta. En enkelrandomiserad studie har jämfört plåsterberedning med depottabletter hos patienter med smärtor på grund av kronisk pankreatit. Man såg ingen skillnad i smärtlindrande effekt, men fler biverkningar med plåsterberedningen²³⁸. Således kan inte opioidplåster rekommenderas vid intakt gastrointestinal funktion, även om det kan finnas fördelar i form av bättre compliance och biverkningsprofil.

Parallellt med upptitreringen av analgetika rekommenderas adjuvansbehandling (till exempel med tricykliska antidepressiva, gabapentin och pregabalin) om inte tillfredsställande smärtlindring uppnås med paracetamol i monoterapi. I en placebokontrollerad dubbelblind randomiserad studie användes pregabalin i tillägg till patienternas vanliga analgetiska behandling. Pregabalinbehandlingen gav en moderat smärtlindrande effekt, likvärdig med placebo, men med högre förekomst av centrala biverkningar²⁹. Det finns för närvarande inga andra studier av de övriga adjuvansanalgetika vid kronisk pankreatit.

Hos patienter med svåra smärtor kan en mer aggressiv behandling användas i stället för den stegvisa introduktionen av analgetika som beskrivs ovan. Ofta används en kombination av analgetika med olika angreppspunkter, som till exempel paracetamol, opioider och adjuvansanalgetika. Därmed uppnås en snabbare smärtekontroll, vilket medför mindre risk för sensibilisering av smärtsystemet och för att utveckla kronisk smärta¹⁴⁶. Pankreaszymer hjälper inte mot smärtor.

43) Vilken behandling rekommenderas vid diabetes mellitus sekundärt till kronisk pankreatit?

Behandlingen av diabetes sekundärt till kronisk pankreatit skiljer sig inte från annan behandling av diabetes mellitus typ 1 och 2. Behandlingsstrategi som predisponerar för hypoglykemi bör undvikas. GRADE 1C strong agreement.

Kommentar: Diabetes mellitus (DM) relaterad till KP (DM- KP, typ 3c diabetes enl. ADA) skiljer sig från DM typ 1 och 2 genom att den medför en ökad risk för hypoglykemi på grund av förändrad utsöndring av glukagon. Man bör därför undvika behandlingsstrategier som predisponerar för hypoglykemi²³⁹. Risk för hypoglykemi är särskilt problematisk hos patienter med otillräcklig uppföljning, överkonsumtion av alkohol eller autonom neuropati²⁴⁰. Mikro- och makroangiopatiska komplikationer är jämförbara med de som finns i DM typ 1 och 2. Behandlingsstrategi som vid DM typ 2 kan vara lämpligt, emellertid är det nödvändigt att individualisera behandlingen efter sjukdomsduration, BMI och förekomst av andra sjukdomar²⁴¹. Det möjliga sambandet mellan användningen av incretinmimetika (DPP-4-hämmare och GLP-1-receptor agonister) och uppkomsten av låggradig pankreatit hos människor talar emot användningen av sådana behandlingar hos patienter med KP²⁴².

Vid behov av insulinbehandling rekommenderas basala insulinanaloger (detemir, glargin) som monoterapi eller i kombination med pre-prandiala insulinanaloger (aspart, lispro, glulisin) eftersom de innebär en lägre risk för hypoglykemi.

Behandlingen bör omfatta ett utbildningsprogram för patienten både avseende diabetes och kronisk pankreatit där information om delade måltider, mindre alkoholintag, regelbunden fysisk aktivitet och substitution med pankreasenzymer ingår. Målvärde för metabol kontroll hos dessa patienter bör vara individuellt men ett HbA1c på <7% kan ses som ett allmänt riktvärde. Dock måste hänsyn tas till hypoglykemiepisoder.

45) Är pankreas enzymtillskott rekommenderat vid kronisk pankreatit?

Pankreasenzymersättningsterapi (PERT) är rekommenderad för patienter med kronisk pankreatit som har diarré, viktninskning eller andra kliniska eller laborativa tecken på undernäring. GRADE 1A strong agreement.

Kommentar: De viktigaste kliniska konsekvenser av kronisk pankreatit är undernäring och steatorré på grund av fettmaldigestion¹²². Pankreatisk enzymsubstitution förbättrar

fettabsorption hos patienter med kronisk pankreatit och pancreatisk exokrin insufficiens²⁴⁴. Enzymterapi kan normalisera näringsmässiga parametrar som fettlösliga vitaminer, prealbumin och ferritin hos patienter utan uppenbar steatorré¹³⁶. Steatorré inträffar sent vid kronisk pankreatit (efter en median på 10 till 12 år efter sjukdomsdebut i omkring 50% av patienterna), och den kan vara mycket vanligare än så¹²⁷. Därför kan enzymtillskott anses obligat hos patienter med långvarig kronisk pankreatit¹²⁷ och det rekommenderas till alla patienter med KP och diarré, viktninskning eller andra tecken på undernäring¹. Adekvat behandling är relevant för att undvika undernäring relaterade sjuklighet och dödlighet. Till exempel är osteoporos ganska vanligt vid kronisk pankreatit²⁴⁵, mest sannolikt på grund av malabsorption av vitamin D^{132,246}.

45) Vilken pankreasenzym beredning bör användas och hur ska den administreras?

Standardbehandling utgörs av enzympreparationer i enterodragerade minimikrosfärer. Rekommenderade ordinarie dosering ska vara 40-50 000 lipasenheter vid varje måltid (frukost, lunch, middag) och halva dosen vid fika eller mellanmål. GRADE 1A, strong agreement.

Kommentar: Effekten av pankreasenzympreparat beror på enzymaktiviteten som frisätts i duodenum och på duodenal belastning av chymus. För PERT bereds pankreasenzym i pH-känsliga enterobelagda mikrosfärer. När dessa blandas med måltiden i magen skyddas enzyminnehållet från magsyran. I duodenum bryts beläggningen snabbt sönder på grund av pH värdet och enzymena frigörs från mikrosfärerna²⁴⁷. Minimikrosfärer på 1,0 till 1,2 mm i diameter har visats tömmas samtidigt med måltid²⁴⁸ och är associerade med en 25% högre terapeutisk effektivitet i jämförelse med 1,8-2.0 mm mikrosfärer²⁴⁹. En randomiserad, placebokontrollerad studie på patienter med kronisk pankreatit har visat att 40.000 IE av lipas per måltid och 20.000 IE per mellanmål ökar fettupptag, minskar avföringsfrekvens och förbättrar avföringskonsistens²⁵⁰. En mediandosen av 40.000 IE av lipas per måltid under ett år normaliserade fettupptag, ökade kroppsvikten kraftigt och normaliserad retinol-bindande protein och prealbumin i de flesta patienter med kronisk pankreatit¹³⁶. Ordinarie dosering bör därför vara 40-50 000 lipasenheter vid varje måltid (frukost, lunch, middag) och halva dosen vid fika eller mellanmål¹. Effekten av PERT verkar vara högre när enzymer administreras under eller precis efter en måltid²⁵¹.

50) Hur kan effekten av PERT bedömas?

Klinisk förbättring av näringsmässiga parametrar och normalisering av gastrointestinala symtom är tillräckliga kriterier för att utvärdera effekten av PERT. GRADE 1B, strong agreement. Hos patienter som inte svarar på behandling kan laboratoriemetoder för bedömning av fettupptag (fettabsorptionskoefficient, ^{13}C utandningstest) användas.

Kommentar: Näringsparametrar och kliniska egenskaper (kroppsvikt, avföringsfrekvens och konsistens) kan vara tillräcklig för att bedöma effekten av PERT. ^{13}C blandade triglycerider utandningstest kan användas för att utvärdera effekten av PERT hos patienter med kronisk pankreatit^{136, 252}.

47) Vad gör man vid ofullständigt behandlings svar på PERT?

Vid otillräckligt effekt av enzymsättningsbehandling kan dosen höjas (dubbleras eller tripleras) alternativt kan tillägg ges med protonpumpshämmare (PPI). GRADE 1B, strong agreement. Andra orsaker till dåligt svar inkluderar dåligt compliance och bakteriell överväxt.

Kommentar: Trots användningen av enzympreparat i enterodragerade minimicrosfärer i lämpliga doser och med en optimal doseringsregim normaliseras inte matsmältningen hos cirka 40% av fallen av exokrin pankreasinsufficiens sekundärt till KP¹³⁶. Otillräcklig patientföljsamhet, lågt intestinalt pH och förekomsten av intestinal bakteriell överväxt är de viktigaste faktorerna för behandlingssvikt. Syrahämning med PPI förbättrar effektiviteten av PERT med enterodragerade minimicrosfärer väsentligt hos patienter med exokrin pankreasinsufficiens sekundärt till KP som har haft ett otillräckligt svar på monoterapi med enzymer²⁵³. Ett symptomatiskt svar på PERT (dvs. förbättring eller minskade symtom som diarré, uppblåsthet eller viktnedgång) garanterar inte att matsmältning och näringsstatus har normaliserats hos patienter med exokrin pankreasinsufficiens sekundärt till KP¹³⁶. Därför bör bedömning av behandlingssvar också baseras på normalisering av näringsstatus och näringsparametrar⁶.

48) Förbättrar PERT livskvalitet hos patienter med kronisk pankreatit?

PERT förbättrar livskvaliteten vid kronisk pankreatit. GRADE 1B, agreement.

Kommentar: I studier av livskvalitet är behandling med pankreasenzymtillskott associerat med en signifikant förbättring av livskvaliteten i patienter med KP^{8, 254}. Adekvat PERT ger signifikant förbättrad livskvalitet både hos patienter med nydiagnostiserad och aldrig behandlad kronisk pankreatit, och hos patienter som tidigare behandlats med pankreasenzymtillskott i för låg dos. Hos patienter med nydiagnosticerad KP förbättrades arbetsförmåga, kognitiv funktion, finansiella påfrestningar och övergripande livskvalitet signifikant efter en månad med enzymtillskottsterapi. I den andra gruppen, med mer allvarlig exokrin insufficiens, förbättrades livskvalitet och matsmältning. Signifikanta korrelationer fanns mellan ökningen i livskvalitet och kroppsvikt eller förbättring av fekal fettutsöndring i båda grupperna²⁵⁴.

49) Rekommenderas PERT för att minska frekvensen och svårighetsgraden av smärtsamma skov vid kronisk pankreatit?

PERT rekommenderas inte för att minska frekvensen och svårighetsgraden av smärtsamma skov vid kronisk pankreatit. GRADE 1B, agreement.

Kommentar: Metaanalyser visade att PERT inte påverkade smärtan eller återfall hos patienter med kronisk pankreatit^{1, 255, 256}.

50) När ska PPI användas vid exokrin insufficiens på grund av kronisk pankreatit?

PPI bör läggas till om man har ofullständig effekt med adekvat dos pankreasenzymtillskott. GRADE 1B, strong agreement.

Kommentar: Samtidig användning av PPI är inte indicerat till patienter som svarar bra på PERT. Patienter med pankreasinsufficiens kan ha en kraftigt nedsatt bikarbonat sekretion från pankreas, vilket då kan vara otillräckligt för att neutralisera surheten hos chymus i duodenum²⁵³. Detta kan försämra effekten av PERT, även om adekvata eller höga enzymdoser ges. Tillsats av PPI rekommenderas vid refraktär steatorré.

51) Rekommenderas behandling med PERT för patienter med kronisk pankreatit som tidigare genomgått pankreaskirurgi?

PERT rekommenderas för patienter som genomgått pankreaskirurgi och har påvisad pankreatisk exokrin insufficiens eller pankreatisk malnutrition. GRADE 1B, strong agreement.

Kommentar: Kirurgi kan försämra bukspottkörtelns funktion. Exokrin insufficiens utvecklas hos de flesta patienter som har KP och som genomgått PD eller pylorus-bevarande PD²⁵⁸⁻²⁶⁰ och bör behandlas med pankreatin^{3,122}.

Referenser

1. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, et al. S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik, konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2012;50:1176-1224.
2. Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Austral* 2010;193:461-7.
3. de-Madaria E, Abad-Gonzalez A, Aparicio JR, et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatology* 2013;13:18-28.
4. Martinez J, Abad-Gonzalez A, Aparicio JR, et al. The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 1 (diagnosis). *Pancreatology* 2013;13:8-17.
5. Frulloni L, Falconi M, Gabbrielli A, et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2010;42 Suppl 6:S381-406.
6. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2013;19:7930-7946.
7. Koti RS, Gurusamy KS, Fusai G, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of somatostatin analogues for pancreatic surgery: a Cochrane review. *HPB (Oxford)* 2010;12:155-65.
8. Shafiq N, Rana S, Bhasin D, et al. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006302.
9. HaPanEU. The UEG Evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *UEGJ* 2017;5.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
11. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106-10.

12. Ihse I, Andersson R, Albiin N, et al. [Guidelines for management of patients with chronic pancreatitis. Report from a consensus conference]. *Lakartidningen* 2003;100:2518-25.
13. Witt H, Apte MV, Keim V, et al. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007;132:1557-73.
14. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1096-103.
15. Cote GA, Yadav D, Slivka A, et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:266-73; quiz e27.
16. Otsuki M. Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria. *Pancreatology* 2004;4:28-41.
17. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1467-71.
18. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, et al. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology* 2014;146:989-94.
19. Levy P, Dominguez-Munoz E, Imrie C, et al. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J* 2014;2:345-54.
20. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994;107:1481-7.
21. Wang LW, Li ZS, Li SD, et al. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. *Pancreas* 2009;38:248-54.
22. Lankisch PG, Seidensticker F, Lohr-Happe A, et al. The course of pain is the same in alcohol- and nonalcohol-induced chronic pancreatitis. *Pancreas* 1995;10:338-41.
23. Lankisch PG, Löhr-Happe A, Otto J, et al. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993;54:148-55.
24. Mullady DK, Yadav D, Amann ST, et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study. *Gut* 2011;60:77-84.

25. Kataoka K, Sakagami J, Hirota M, et al. Effects of oral ingestion of the elemental diet in patients with painful chronic pancreatitis in the real-life setting in Japan. *Pancreas* 2014;43:451-7.
26. Bouwense SA, Ahmed Ali U, ten Broek RP, et al. Altered central pain processing after pancreatic surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2013;100:1797-804.
27. Olesen SS, Graversen C, Bouwense SA, et al. Quantitative sensory testing predicts pregabalin efficacy in painful chronic pancreatitis. *PLoS One* 2013;8:e57963.
28. Siriwardena AK, Mason JM, Sheen AJ, et al. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study. *Gastroenterology* 2012;143:655-63.
29. Olesen SS, Bouwense SA, Wilder-Smith OH, et al. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2011;141:536-43.
30. Whitcomb DC. Mechanisms of disease: Advances in understanding the mechanisms leading to chronic pancreatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004;1:46-52.
31. Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1816-26.
32. Herreros-Villanueva M, Hijona E, Banales JM, et al. Alcohol consumption on pancreatic diseases. *World J Gastroenterol* 2013;19:638-47.
33. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004;38:613-9.
34. Irving HM, Samokhvalov AV, Rehm J. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *JOP* 2009;10:387-92.
35. Yadav D. Recent advances in the epidemiology of alcoholic pancreatitis. *Current gastroenterology reports* 2011;13:157-65.
36. Frulloni L, Gabbriellini A, Pezzilli R, et al. Chronic pancreatitis: report from a multicenter Italian survey (PanCroInfAISP) on 893 patients. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2009;41:311-7.
37. Cote GA, Yadav D, Slivka A, et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2011;9:266-73; quiz e27.

38. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997;14:215-21.
39. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120:682-707.
40. Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, et al. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2797-805; quiz 2806.
41. Bourliere M, Barthet M, Berthezene P, et al. Is tobacco a risk factor for chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis? *Gut* 1991;32:1392-5.
42. Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, et al. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: a case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases. *Pancreas* 2000;21:109-14.
43. Morton C, Klatsky AL, Udaltsova N. Smoking, coffee, and pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:731-8.
44. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, et al. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169:603-9.
45. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Mullhaupt B, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 2005;54:510-4.
46. Cavallini G, Talamini G, Vaona B, et al. Effect of alcohol and smoking on pancreatic lithogenesis in the course of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1994;9:42-6.
47. Luaces-Regueira M, Iglesias-Garcia J, Lindkvist B, et al. Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2014;43:275-80.
48. Andriulli A, Botteri E, Almasio PL, et al. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2010;39:1205-10.
49. Carnaille B, Oudar C, Pattou F, et al. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. *Aust N Z J Surg* 1998;68:117-9.
50. Jacob JJ, John M, Thomas N, et al. Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work. *ANZ J Surg* 2006;76:740-4.
51. Agha FP, Williams KD. Pancreas divisum: incidence, detection, and clinical significance. *Am J Gastroenterol* 1987;82:315-20.
52. Yatto RP, Siegel JH. The role of pancreatobiliary duct anatomy in the etiology of alcoholic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 1984;6:419-23.

53. Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP, et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am J Gastroenterol* 2012;107:311-7.
54. Pfutzer RH, Barmada MM, Brunskill AP, et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000;119:615-23.
55. Witt H, Luck W, Hennies HC, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000;25:213-6.
56. Schneider A, Larusch J, Sun X, et al. Combined bicarbonate conductance-impairing variants in CFTR and SPINK1 variants are associated with chronic pancreatitis in patients without cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2011;140:162-71.
57. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nature genetics* 1996;14:141-5.
58. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol* 2007;42:101-19.
59. Bagul A, Siriwardena AK. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis. *J Pancreas* 2006;7:390-6.
60. Büchler MW, Martignoni ME, Friess H, et al. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2009;9:93.
61. Homma T, Harada H, Koizumi M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Pancreas* 1997;15:14-5.
62. Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T, et al. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2010;45:584-91.
63. Ammann RW. Zurich workshop on alcoholic chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1998;23:81-2.
64. Ramesh H. Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis: the ABC system. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:67-70.
65. Axon AT, Classen M, Cotton PB, et al. Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. *Gut* 1984;25:1107-12.
66. Sarner M, Cotton PB. Definitions of acute and chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol* 1984;13:865-70.

67. Rebours V, Levy P, Ruszniewski P. An overview of hereditary pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2012;44:8-15.
68. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut* 2009;58:97-103.
69. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:1433-7.
70. Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. *Pancreatology* 2001;1:405-15.
71. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:349-58.
72. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Journal of the National Cancer Institute* 1997;89:442-6.
73. Dimcevski G, Erchinger FG, Havre R, et al. Ultrasonography in diagnosing chronic pancreatitis: new aspects. *World J Gastroenterol* 2013;19:7247-57.
74. Bolondi L, Priori P, Gullo L, et al. Relationship between morphological changes detected by ultrasonography and pancreatic exocrine function in chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987;2:222-9.
75. Remer EM, Baker ME. Imaging of chronic pancreatitis. *Radiologic clinics of North America* 2002;40:1229-42, v.
76. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, et al. Englischsprachige Version der S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis. *Z Gastroenterol* 2015;53:1447-95.
77. Wang DB, Yu J, Fulcher AS, et al. Pancreatitis in patients with pancreas divisum: imaging features at MRI and MRCP. *World J Gastroenterol* 2013;19:4907-16.
78. Manfredi R, Costamagna G, Brizi MG, et al. Pancreas divisum and "santorinicele": diagnosis with dynamic MR cholangiopancreatography with secretin stimulation. *Radiology* 2000;217:403-8.
79. Mosler P, Akisik F, Sandrasegaran K, et al. Accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of pancreas divisum. *Dig Dis Sci* 2012;57:170-4.



80. Sandrasegaran K, Lin C, Akisik FM, et al. State-of-the-art pancreatic MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:42-53.
81. Balci C. MRI assessment of chronic pancreatitis. *Diagn Interv Radiol* 2011;17:249-54.
82. Tirkes T, Menias CO, Sandrasegaran K. MR imaging techniques for pancreas. *Radiol Clin North Am* 2012;50:379-93.
83. Cote GA, Smith J, Sherman S, et al. Technologies for imaging the normal and diseased pancreas. *Gastroenterology* 2013;144:1262-71 e1.
84. Thomsen HS, Morcos SK, Almen T, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2013;23:307-18.
85. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011;21:2527-41.
86. Iglesias-Garcia J, Domínguez-Muñoz JE. Endoscopic ultrasound image enhancement elastography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22:333-48.
87. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, et al. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2002;55:507-11.
88. Albashir S, Bronner MP, Parsi MA, et al. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2498-503.
89. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40:352-8.
90. Matsubayashi H, Yoneyama M, Nanri K, et al. Determination of steroid response by abdominal ultrasound in cases with autoimmune pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2013;45:1034-40.
91. Mavrogenis G, Deprez PH, Weynand B, et al. Focal autoimmune pancreatitis: role of "modern" endoscopic ultrasound endoscopy? *Endoscopy* 2012;44:1169.
92. Deshpande V, Mino-Kenudson M, Brugge WR, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of autoimmune pancreatitis: diagnostic criteria and pitfalls. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1464-71.
93. Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the differentiation of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:3883-8.

94. Kim DH, Pickhardt PJ. Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2007;87:1341-58, viii.
95. Memis A, Parildar M. Interventional radiological treatment in complications of pancreatitis. *Eur J Radiol* 2002;43:219-28.
96. IAP_Working_Group. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13:e1-15.
97. Matos C, Bali MA, Delhaye M, et al. Magnetic resonance imaging in the detection of pancreatitis and pancreatic neoplasms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:157-78.
98. Dumonceau JM, Macias-Gomez C. Endoscopic management of complications of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:7308-15.
99. Tandan M, Nageshwar Reddy D. Endotherapy in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:6156-64.
100. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2012;44:784-800.
101. Oza VM, Kahaleh M. Endoscopic management of chronic pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc* 2013;5:19-28.
102. Cwik G, Wallner G, Skoczylas T, et al. Cancer antigens 19-9 and 125 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions. *Arch Surg* 2006;141:968-73; discussion 974.
103. Ulla Rocha JL, Alvarez Sanchez MV, Paz Esquete J, et al. Evaluation of the bilio-pancreatic region using endoscopic ultrasonography in patients referred with and without abdominal pain and CA 19-9 serum level elevation. *JOP* 2007;8:191-7.
104. Taylor B. Carcinoma of the head of the pancreas versus chronic pancreatitis: diagnostic dilemma with significant consequences. *World J Surg* 2003;27:1249-57.
105. Momtahn AJ, Balci NC, Alkaade S, et al. Focal pancreatitis mimicking pancreatic mass: magnetic resonance imaging (MRI)/magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) findings including diffusion-weighted MRI. *Acta Radiol* 2008;49:490-7.
106. Kim T, Murakami T, Takamura M, et al. Pancreatic mass due to chronic pancreatitis: correlation of CT and MR imaging features with pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:367-71.

107. Kim JK, Altun E, Elias J, Jr., et al. Focal pancreatic mass: distinction of pancreatic cancer from chronic pancreatitis using gadolinium-enhanced 3D-gradient-echo MRI. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:313-22.
108. Sandrasegaran K, Nutakki K, Tahir B, et al. Use of diffusion-weighted MRI to differentiate chronic pancreatitis from pancreatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:1002-8.
109. Ahn SS, Kim MJ, Choi JY, et al. Indicative findings of pancreatic cancer in prediagnostic CT. *Eur Radiol* 2009;19:2448-55.
110. Fusari M, Maurea S, Imbriaco M, et al. Comparison between multislice CT and MR imaging in the diagnostic evaluation of patients with pancreatic masses. *Radiol Med* 2010;115:453-66.
111. Matsumoto I, Shirakawa S, Shinzeki M, et al. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not aid in diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:712-8.
112. Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, et al. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:794-804.
113. Das A, Nguyen CC, Li F, et al. Digital image analysis of EUS images accurately differentiates pancreatic cancer from chronic pancreatitis and normal tissue. *Gastrointest Endosc* 2008;67:861-7.
114. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, et al. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology* 2010;139:1172-80.
115. Li X, Xu W, Shi J, et al. Endoscopic ultrasound elastography for differentiating between pancreatic adenocarcinoma and inflammatory masses: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:6284-91.
116. Chen G, Liu S, Zhao Y, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatol* 2013;13:298-304.
117. Gheonea DI, Streba CT, Ciurea T, et al. Quantitative low mechanical index contrast-enhanced endoscopic ultrasound for the differential diagnosis of chronic pseudotumoral pancreatitis and pancreatic cancer. *BMC Gastroenterol* 2013;13:2.

118. Seicean A, Badea R, Stan-Iuga R, et al. Quantitative contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for the discrimination of solid pancreatic masses. *Ultraschall Med* 2010;31:571-6.
119. Hocke M, Dietrich CF. Vascularisation pattern of chronic pancreatitis compared with pancreatic carcinoma: results from contrast-enhanced endoscopic ultrasound. *Int J Inflam* 2012;2012:420787.
120. Lee TY, Cheon YK, Shim CS. Clinical role of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in differentiating solid lesions of the pancreas: a single-center experience in Korea. *Gut Liver* 2013;7:599-604.
121. Frohlich E, Wehrmann K, Seeliger H, et al. [Ultrasound controlled fine needle cytology and fine needle histology in circumscribed pancreatic processes]. *Leber Magen Darm* 1988;18:236, 239-44.
122. Löhr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterology Journal* 2013;1:79-83.
123. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Eng J Med* 1973;288:813-5.
124. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol* 2013;19:7258-66.
125. DiMagno EP, Malagelada JR, Go VL, et al. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. *N Engl J Med* 1977;296:1318-22.
126. Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13:238-42.
127. Dumasy V, Delhaye M, Cotton F, et al. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1350-4.
128. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *J Pancreas* 2010;11:158-62.
129. Dominguez-Munoz JE, Manes G, Pieramico O, et al. Effect of pancreatic ductal and parenchymal changes on exocrine function in chronic pancreatitis. *Pancreas* 1995;10:31-5.

130. Dominguez-Munoz JE, Alvarez-Castro A, Larino-Noia J, et al. Endoscopic ultrasonography of the pancreas as an indirect method to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2012;41:724-8.
131. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996;39:580-6.
132. Haas SL, Krins S, Knauerhase A, et al. Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *J Pancreas* 2015;16:58-62.
133. Lindkvist B, Dominguez-Munoz JE, Luaces-Regueira M, et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2012;12:305-10.
134. Van De Kamer JH, Ten Bokkel Huinink H, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem* 1949;177:347-55.
135. Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Ghos YF, et al. Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology* 1989;96:1126-34.
136. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Vilarino-Insua M, et al. ¹³C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:484-8.
137. Burton P, Evans DG, Harper AA, et al. A test of pancreatic function in man based on the analysis of duodenal contents after administration of secretin and pancreozymin. *Gut* 1960;1:111-24.
138. Borgstrom B, Dahlqvist A, Lundh G. On the site of absorption of fat from the human small intestine. *Gut* 1962;3:315-7.
139. Löhr JM. Pancreatic exocrine insufficiency. Bremen: Unimed, 2010.
140. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2013;144:1282-91 e3.
141. Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, et al. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009;136:848-55.
142. Lang MB, Segersvärd R, Grundsten M, et al. Management of alcohol use disorders in patients with chronic pancreatitis. *J Pancreas* 2012;13:654-9.

143. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med* 2009;169:1035-45.
144. Maisonneuve P, Frulloni L, Mullhaupt B, et al. Impact of smoking on patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006;33:163-8.
145. Luaces-Regueira M, Iglesias-García J, Lindkvist B, et al. Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2014;43:275-80.
146. Olesen SS, Juel J, Graversen C, et al. Pharmacological pain management in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:7292-301.
147. Sikkens EC, Cahen DL, van Eijck C, et al. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatology* 2012;12:71-3.
148. Sikkens EC, Cahen DL, van Eijck C, et al. The daily practice of pancreatic enzyme replacement therapy after pancreatic surgery: a northern European survey: enzyme replacement after surgery. *J Gastrointest Surg* 2012;16:1487-92.
149. Thorat V, Reddy N, Bhatia S, et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:426-36.
150. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2276-86.
151. Benifla M, Weizman Z. Acute pancreatitis in childhood: analysis of literature data. *Journal of clinical gastroenterology* 2003;37:169-72.
152. Tomomasa T, Tabata M, Miyashita M, et al. Acute pancreatitis in Japanese and Western children: etiologic comparisons. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:109-10.
153. Chowdhury SD, Chacko A, Ramakrishna BS, et al. Chronic Pancreatitis In Children. *Indian Pediatr* 2013.
154. Sultan M, Werlin S, Venkatasubramani N. Genetic prevalence and characteristics in children with recurrent pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:645-50.

155. Joergensen M, Brusgaard K, Cruger DG, et al. Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of first-time chronic pancreatitis in young patients: a nationwide cohort study. *Dig Dis Sci* 2010;55:2988-98.
156. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009;373:1891-904.
157. Walkowiak J, Lisowska A, Blaszczyński M. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: pancreatic sufficiency, pancreatitis and genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:157-60.
158. Durno C, Corey M, Zielenski J, et al. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002;123:1857-64.
159. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, et al. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics* 2005;115:e463-9.
160. Augarten A, Ben Tov A, Madgar I, et al. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: the correlation between pancreatic status, pancreatitis and cystic fibrosis genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:164-8.
161. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008;153:S4-S14.
162. Schneider A, Lohr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol* 2007;42:101-19.
163. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:261-5.
164. Darge K, Anupindi S. Pancreatitis and the role of US, MRCP and ERCP. *Pediatr Radiol* 2009;39 Suppl 2:S153-7.
165. Manfredi R, Lucidi V, Gui B, et al. Idiopathic chronic pancreatitis in children: MR cholangiopancreatography after secretin administration. *Radiology* 2002;224:675-82.
166. Herzog DC, Delvin EE, Albert C, et al. ¹³C-labeled mixed triglyceride breath test (¹³C MTG-BT) in healthy children and children with cystic fibrosis (CF) under pancreatic enzyme replacement therapy (PERT): a pilot study. *Clin Biochem* 2008;41:1489-92.
167. Johnson PR, Jones KE. Pancreatic islet transplantation. *Semin Pediatr Surg* 2012;21:272-80.

168. Bottino R, Bertera S, Grupillo M, et al. Isolation of human islets for autologous islet transplantation in children and adolescents with chronic pancreatitis. *J Transplant* 2012;2012:642787.
169. Bellin MD, Freeman ML, Schwarzenberg SJ, et al. Quality of life improves for pediatric patients after total pancreatectomy and islet autotransplant for chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:793-9.
170. Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, et al. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:284-91.
171. White JV, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet* 2012;112:730-8.
172. Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22:415-21.
173. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr* 2006;25:275-84.
174. Sommer H, Kasper H. Effect of long-term administration of dietary fiber on the exocrine pancreas in the rat. *Hepatogastroenterology* 1984;31:176-9.
175. Isaksson G, Lilja P, Lundquist I, et al. Influence of dietary fiber on exocrine pancreatic function in the rat. *Digestion* 1983;27:57-62.
176. Dutta SK, Hlasko J. Dietary fiber in pancreatic disease: effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes. *Am J Clin Nutr* 1985;41:517-25.
177. Gianotti L, Meier R, Lobo DN, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: pancreas. *Clin Nutr* 2009;28:428-35.
178. Singh S, Midha S, Singh N, et al. Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:353-9.
179. Permert J, Löhr M. Organisation of a Modern Chain-Of-Care in Pancreatology. In: Löhr JM, Andren-Sandberg A, eds. *Pancreatitis - Diagnosis and Therapy*. Bremen: Uni•Med, 2011:245-247.
180. Ammann RW, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999;116:1132-40.

181. Lankisch PG, Löhr-Happe A, Otto J, et al. [Natürlicher Verlauf der chronischen Pankreatitis - Schmerz, exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz und Prognose der Erkrankung]. *Zentralbl Chir* 1995;120:278-286.
182. Warshaw AL, Banks PA, Fernandez-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115:765-76.
183. Dite P, Ruzicka M, Zboril V, et al. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2003;35:553-8.
184. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Eng J Med* 2007;356:676-84.
185. Riediger H, Adam U, Fischer E, et al. Long-term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients. *J Gastrointest Surg* 2007;11:949-59; discussion 959-60.
186. Andersson R, Borjesson A, Blind PJ, et al. Pancreaticojejunostomy: a valid operation in chronic pancreatitis? *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1000-3.
187. Negi S, Singh A, Chaudhary A. Pain relief after Frey's procedure for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2010;97:1087-95.
188. Ahmed Ali U, Issa Y, Bruno MJ, et al. Early surgery versus optimal current step-up practice for chronic pancreatitis (ESCAPE): design and rationale of a randomized trial. *BMC Gastroenterol* 2013;13:49.
189. Howard TJ, Jones JW, Sherman S, et al. Impact of pancreatic head resection on direct medical costs in patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2001;234:661-7.
190. Lang MB, Segersvard R, Grundsten M, et al. Management of alcohol use disorders in patients with chronic pancreatitis. *JOP* 2012;13:654-9.
191. Edlund MJ, Steffick D, Hudson T, et al. Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain. *Pain* 2007;129:355-62.
192. Bradley EL. Pancreatic duct pressure in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1982;144:313-316.
193. Bloechle C, Izbicki JR, Knoefel WT, et al. Quality of life in chronic pancreatitis - results after duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Pancreas* 1995;11:77-85.
194. Büchler MW, Friess H, Muller MW, et al. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1995;169:65-9; discussion 69-70.

195. Beger HG, Schlosser W, Friess HM, et al. Duodenum-preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease: a single-center 26-year experience. *Ann Surg* 1999;230:512-9; discussion 519-23.
196. Jalleh RP, Aslam M, Williamson RC. Pancreatic tissue and ductal pressures in chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1991;78:1235-7.
197. Ihse I. Pancreatic pain. *Br J Surg* 1990;77:121-2.
198. Frey CF, Smith GJ. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987;2:701-7.
199. Bradley EL, 3rd. Long-term results of pancreatojejunostomy in patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1987;153:207-13.
200. Gall FP, Muhe E, Gebhardt C. Results of partial and total pancreaticoduodenectomy in 117 patients with chronic pancreatitis. *World J Surg* 1981;5:269-75.
201. Jimenez RE, Fernandez-Del Castillo C, Rattner DW, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003;27:1211-6.
202. Russell RC, Theis BA. Pancreatoduodenectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003;27:1203-10.
203. Klempa I, Spatny M, Menzel J, 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* 1995;66:350-9.
204. Strate T, Bachmann K, Busch P, et al. Resection vs drainage in treatment of chronic pancreatitis: long-term results of a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1406-11.
205. Sakorafas GH, Sarr MG, Rowland CM, et al. Postobstructive chronic pancreatitis: results with distal resection. *Arch Surg* 2001;136:643-8.
206. Kleeff J, Diener MK, Z'Graggen K, et al. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg* 2007;245:573-82.
207. Schoenberg MH, Schlosser W, Ruck W, et al. Distal pancreatectomy in chronic pancreatitis. *Dig Surg* 1999;16:130-6.
208. Buscher HC, Schipper EE, Wilder-Smith OH, et al. Limited effect of thoracoscopic splanchnicectomy in the treatment of severe chronic pancreatitis pain: a prospective long-term analysis of 75 cases. *Surgery* 2008;143:715-22.

209. Baghdadi S, Abbas MH, Albouz F, et al. Systematic review of the role of thoracoscopic splanchnicectomy in palliating the pain of patients with chronic pancreatitis. *Surg Endosc* 2008;22:580-8.
210. Kapural L, Cywinski JB, Sparks DA. Spinal cord stimulation for visceral pain from chronic pancreatitis. *Neuromodulation* 2011;14:423-6; discussion 426-7.
211. Fregni F, Liguori P, Fecteau S, et al. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:32-40.
212. Talar-Wojnarowska R, Wozniak B, Pazurek M, et al. Outcome of pseudocysts complicating chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2010;57:631-4.
213. Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A, et al. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:411-7.
214. Vitas GJ, Sarr MG. Selected management of pancreatic pseudocysts: operative versus expectant management. *Surgery* 1992;111:123-30.
215. Löhr JM, Haas SL, Lindgren F, et al. Conservative treatment of chronic pancreatitis. *Dig Dis* 2013;31:43-50.
216. Hookey LC, Debroux S, Delhaye M, et al. Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2006;63:635-43.
217. Delhaye M, Arvanitakis M, Bali M, et al. Endoscopic therapy for chronic pancreatitis. *Scand J Surg* 2005;94:143-53.
218. Behrns KE, Ben-David K. Surgical therapy of pancreatic pseudocysts. *J Gastrointest Surg* 2008;12:2231-9.
219. Varadarajulu S, Lopes TL, Wilcox CM, et al. EUS versus surgical cyst-gastrostomy for management of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2008;68:649-55.
220. van Brunshot S, van Grinsven J, Voermans RP, et al. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711]. *BMC Gastroenterol* 2013;13:161.
221. Andersson B, Andren-Sandberg A, Andersson R. Survey of the management of pancreatic pseudocysts in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1252-8.

222. Udd M, Leppaniemi AK, Bidel S, et al. Treatment of bleeding pseudoaneurysms in patients with chronic pancreatitis. *World J Surg* 2007;31:504-10.
223. Bergert H, Dobrowolski F, Caffier S, et al. Prevalence and treatment of bleeding complications in chronic pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389:504-10.
224. Aghdassi A, Mayerle J, Kraft M, et al. Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2008;36:105-12.
225. Vijungco JD, Prinz RA. Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003;27:1258-70.
226. Frey CF. The surgical management of chronic pancreatitis: the Frey procedure. *Adv Surg* 1999;32:41-85.
227. Abdallah AA, Krige JE, Bornman PC. Biliary tract obstruction in chronic pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2007;9:421-8.
228. Catalano MF, Linder JD, George S, et al. Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents. *Gastrointest Endosc* 2004;60:945-52.
229. Adsay NV, Zamboni G. Paraduodenal pancreatitis: a clinico-pathologically distinct entity unifying "cystic dystrophy of heterotopic pancreas", "para-duodenal wall cyst", and "groove pancreatitis". *Semin Diagn Pathol* 2004;21:247-54.
230. O'Toole D, Vullierme MP, Ponsot P, et al. Diagnosis and management of pancreatic fistulae resulting in pancreatic ascites or pleural effusions in the era of helical CT and magnetic resonance imaging. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:686-93.
231. Kurumboor P, Varma D, Rajan M, et al. Outcome of pancreatic ascites in patients with tropical calcific pancreatitis managed using a uniform treatment protocol. *Indian J Gastroenterol* 2009;28:102-6.
232. Gomez-Cerezo J, Barbado Cano A, Suarez I, et al. Pancreatic ascites: study of therapeutic options by analysis of case reports and case series between the years 1975 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003;98:568-77.
233. Pai CG, Suvarna D, Bhat G. Endoscopic treatment as first-line therapy for pancreatic ascites and pleural effusion. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1198-202.
234. Rana SS, Bhasin DK, Srinivisan R, et al. Endoscopic ultrasound fine-needle aspiration of peritoneal deposits for diagnosis of tubercular peritonitis in a cirrhotic patient with ascites. *Endoscopy* 2010;42 Suppl 2:E306-7.

235. Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, et al. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999;44:1107-16.
236. Staahl C, Dimcevski G, Andersen SD, et al. Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: an experimental pain study. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:383-90.
237. Drewes AM, Jensen RD, Nielsen LM, et al. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:60-78.
238. Niemann T, Madsen LG, Larsen S, et al. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000;27:235-40.
239. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology* 2013;13:336-42.
240. Andersen DK, Andren-Sandberg A, Duell EJ, et al. Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop. *Pancreas* 2013;42:1227-37.
241. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
242. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, et al. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care* 2010;33:428-33.
243. Andersson B, Pendse ML, Andersson R. Pancreatic function, quality of life and costs at long-term follow-up after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010;16:4944-51.
244. Waljee AK, Dimagno MJ, Wu BU, et al. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:235-46.
245. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, et al. High Prevalence of Osteoporosis in Patients With Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:219-228.
246. Dujsikova H, Dite P, Tomandl J, et al. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2008;8:583-6.

247. Löhr JM, Hummel FM, Pirilis KT, et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1024-31.
248. Meyer JH, Elashoff J, Porter-Fink V, et al. Human postprandial gastric emptying of 1-3-millimeter spheres. *Gastroenterology* 1988;94:1315-25.
249. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:116-22.
250. Safdi M, Bekal PK, Martin S, et al. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006;33:156-62.
251. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, et al. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:993-1000.
252. Forsmark CE. Chronic pancreatitis and malabsorption. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1355-7.
253. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, et al. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut* 2006;55:1056-7.
254. Czako L, Takacs T, Hegyi P, et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 2003;17:597-603.
255. Malesci A, Gaia E, Fioretta A, et al. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:392-8.
256. Brown A, Hughes M, Tenner S, et al. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2032-5.
257. Nakamura T, Arai Y, Tando Y, et al. Effect of omeprazole on changes in gastric and upper small intestine pH levels in patients with chronic pancreatitis. *Clin Ther* 1995;17:448-59.
258. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: When is it indicated, what is the goal and how to do it? *Adv Med Sci* 2011;56:1-5.

259. Maartense S, Ledeboer M, Bemelman WA, et al. Effect of surgery for chronic pancreatitis on pancreatic function: pancreatico-jejunostomy and duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Surgery* 2004;135:125-30.
260. Matsumoto J, Traverso LW. Exocrine function following the whipple operation as assessed by stool elastase. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1225-9.