



# Pankreasenzymbehandling vid palliation

Pankreas har en endokrin och en exokrin del. Vid pankreascancer har den endokrina delen uppmärksamats under lång tid, inte minst eftersom man haft som hypotes att diabetes typ 2 varit en etiologisk faktor för exokrin pankreascancer<sup>01-03</sup>. Avseende den exokrina pankreasfunktionen spelar den emellertid en betydande roll i den andra tidsaxeln för pankreascancer; efter radikaloperation<sup>04</sup> respektive i det skedet då patienterna inte längre är botbara. Här redovisas en del av litteraturen som handlar om enzymbehandling vid pankreascancer som inte kunnat opereras bort.



**Viktförlusten vid pankreascancer – före och efter diagnosen – drabbar i princip alla patienter. För en liten del av patienterna är den ofrivilliga viktnedgången det som för patienten till läkaren, men så gott som alla visar sig vid diagnostillfället ha gått ner signifikant i vikt.**

**V**iktförlusten vid pankreascancer – före och efter diagnosen – drabbar i princip alla patienter.

För en liten del av patienterna är den ofrivilliga viktnedgången det som för patienten till läkaren, men så gott som alla visar sig vid diagnostillfället ha gått ner signifikant i vikt. I vetenskapliga studier uppfyller cirka 85 procent av samtliga kraven på cachexi under någon del av cancersjukdomen<sup>05</sup> och för en betydande del av patienterna är den gradvisa anorexin och malnutritionen den viktigaste negativa faktorn när patienternas livskvalitet ska värderas. Graden av prediagnostisk viktförlust korrelerar också till behandlingsframgång och återstående livslängd<sup>06–08</sup> liksom graden av uppmätt exokrin pankreasinsufficiens<sup>09</sup>. Man bör dock förstå att övervikt är en riskfaktor för att få pankreascancer och även om den överviktige förlorar upp till 25 procent av sin kroppsvikt beroende på pankreascancern kan vederbörande fortfarande vara normalviktig om vikten bedöms med – det vanliga – *Body Mass Index* (BMI)<sup>10</sup>.

Redovisning av pankreaspatienternas viktförlust – förutom i kilo jämfört med före sjukdomsdebuten – är svår eftersom det saknas definitioner och standardiserade behandlingsstrategier<sup>08,11,12</sup>. Cachexin vid pankreascancer är, liksom vid andra cancerformer (vad man idag vet), multifaktoriell och involverar förlust av muskelmassa med eller utan samtidigt minskning av fettväven samt dessutom systemisk inflammation. Den grundläggande, utlösande faktorn är dock till största delen okänd<sup>12</sup>. Kvarstår gör dock att anorexin och malnutritio-

nen är ett gissel för pankreascancerpatienten, och varje del av symtomen som kan behandlas är väsentlig.

Exokrin pankreasinsufficiens är en av orsakerna till patienternas malnutrition. I en systematisk översikt och meta-analys publicerad 2020 redovisade sju studier prevalensen av exokrin, mätbar, insufficiens vid avancerad pankreascancer – huvudsakligen dock patienter i rimligt gott allmäntillstånd och med ambitionen att kunna försörja sig peroralt. Den poolade prevalensen var 72 procent (95 % konfidensintervall 55 till 86 %). Risken för exokrin insufficiens var 3,4 gånger större när tumören satt i pankreashuvudet (95 % konfidensintervall 1,1 till 10,5), vilket talar för att det finns åtminstone en mekanisk, obstruktiv komponent (pankreas huvudgång täpps till och kan inte föra ut enzymerna till duodenum) som orsak till insufficiensen<sup>13</sup>.

I en systematisk studie av de patienter som senare genomgick någon form av kurativt syftande pankreaskirurgi på grund av pankreascancer eller annan periampullär cancer – alltså en subgrupp mindre avancerad sjukdom – inkluderades nio observationsstudier med sammanlagt 693 patienter. Den mediana preoperativa prevalensen pankreasinsufficiens var 44 procent (95 % konfidensintervall 42 till 47 %) före operationen. I de fall man senare gjorde en kropp- och svansresektion var frekvensen 20 procent (95 % konfidensintervall 16 till 67 %) medan i de mest avancerade fallen som ledde till totalt pankreatektomi var frekvensen exokrin insufficiens preoperativt 63 procent<sup>14</sup>.

Trots att det således är känt att pankreascancerpatienter oftast har en brist på pankreasenzymer är det fortfarande vanligt att de inte rekommenderas substitution. I en studie från Australien och Nya Zeeland var det endast 21 procent av 129 patienter som fick enzymer även om 70 procent av patienterna hade symtom som kunde tillskrivas malabsorption och där bilddiagnostik kunde göra det rimligt att tro att pankreas huvudgång var blockerad<sup>15</sup>. I en amerikansk registerstudie publicerad 2020 där 32 461 patienter med pankreascancer ingick hade 2 procent av patienterna genomgått någon test av pankreasfunktion och 6 procent av alla hade ordinerats pankreasenzymer<sup>16</sup>.

cent medan den minskat med 8 procent i gruppen utan enzymer, vilket ledde till ett energiupptag totalt på 8,4 MJ i enzymgruppen mot 6,7 MJ för de som inte fått enzymer.

I en randomiserad placebokontrollerad studie från 2016 involverades 66 patienter med inte resekel pankreascancer. Gruppen som fick enzymer minskade 1,1 kg (1,5 %) medan placebogruppen minskade 1,6 kg (3,0 %) och *Patient-Generated Subjective Global Assessment* (PG-SGA) score 8,9 procent gentemot 15,7 procent. Skillnaderna var inte statistiskt säkerställda<sup>18</sup>.

Det finns också fallbeskrivningar som visar att symtom från gastrointestinalkanalen hos patienter som be-

nifikant ökning motsvarande 2,1 gång. Av de patienter som förlorat minst 10 procent av kroppsvikten under en sexmånadersperiod överlevde de enzymbehandlade 2,5 gånger längre än de övriga<sup>20</sup>.

I ytterligare en studie från 2018 randomiserades 88 patienter med icke-resekel pankreascancer som fick cytostatika och som hade en positiv NBT-PABA-test som tecken på en exokrin pankreasinsufficiens. Studien kunde dock inte påvisa någon signifikant skillnad i BMI under de åtta veckor som studien pågick mellan de som fick och de som inte fick pankreasenzymer (48 000 lipasenheter)<sup>21</sup>. Det har dock påpekats att dosen av pankreasenzymer var låg och att inte moderna mikrosfärer användes<sup>20</sup>.

## Resultaten från de studier som idag (2020) är tillgängliga talar tydligt för att patienter med pankreascancer som inte kan opereras bort ska behandlas med pankreasenzymer till maten för att om möjligt hålla viktförlusthastigheten nere – en betydande andel har med säkerhet god nytta av behandlingen och biverkningsrisken är negligierbar.

### TILLFÖRSEL AV PANKREASENZYMER

I meta-analysen beskriven ovan<sup>13</sup> utvärderades sex randomiserade studier av tillförsel av pankreasenzymer vid icke-resekel pankreascancer. Patienterna som fått enzymer levde i genomsnitt 3,8 månader längre (95 % konfidensintervall 1,4 till 6,2 månader). De hade också en trend till högre livskvalitet vid mätningar med standardiserade instrument.

I den första randomiserade studien<sup>17</sup>, publicerad 1998, av pankreasenzymer vid inte extirpabel pankreascancer randomiserades 21 patienter med caput-cancer. Den genomsnittliga skillnaden i kroppsvikt efter att hälften av patienterna fått enzymer i åtta veckor var 2,9 kg – de som fått enzymer hade gått upp 1,2 procent av kroppsvikten medan andra gruppen hade förlorat 3,7 procent. I enzymgruppen ökade andelen fett som tagits upp i tarmen med 12 pro-

cent handlas palliativt för pankreascancer kan ha nytta av enzymer även sent i sjukdomsförloppet<sup>19</sup>.

I en studie publicerad 2018 redovisas en retrospektiv studie av 160 patienter med icke-resekel, biopsi-bekräftad cancer (79 % i stadium IV) som delades upp avseende om de förutom *supported care* också utvärderades för om de behövde pankreasenzymer eller inte. Grupperna var lika avseende ålder- och könsfördelning, tumörstadium och belägenhet i körteln, viktförlust och CA 19-9. En skillnad var att i gruppen som fick enzymer fick också 72 procent palliativ cytostatika mot 47 procent i gruppen utan enzymtillförsel. I gruppen som utvärderades avseende exokrin pankreasinsufficiens fick slutligen 66 procent enzymer. Trots det var överlevnaden i hela gruppen som fått eller kunnat få pankreasenzymer 189 gentemot 95 dagar, det vill säga en sig-

### KLINISKA ASPEKTER

Resultaten från de studier som idag (2020) är tillgängliga talar tydligt för att patienter med pankreascancer som inte kan opereras bort ska behandlas med pankreasenzymer till maten för att om möjligt hålla viktförlusthastigheten nere – en betydande andel har med säkerhet god nytta av behandlingen och biverkningsrisken är negligierbar. Det är sannolikt att ju tidigare behandlingen sätts in, desto mindre blir viktminskningen.

Det är dessutom visat att toleransen för kemoterapi är försämrad hos patienter med malnutrition<sup>22</sup>, vilket särskilt talar för att patienter som ges cytotoxisk behandling samtidigt bör behandlas med pankreasenzymer under minst behandlingsperioden.

I ett flertal av de studier som gjorts har protonpumpshämmare (oftast omeprazol) rutinmässigt givits för att inte riskera att enzymerna förstörs av ökad mängd saltsyra i magsäcken eller – snarare – att mängd bikarbonat från den blockerade pankreasgången är reducerad<sup>23</sup>. De *enteric-coated* pankreasenzymerna behöver nämligen ett pH över 5,5 för att frisläppas<sup>24</sup>. Det är också visat att det intestinala innehållet i övre magtarmkanalen vid exokrin pankreasinsufficiens vanligen är surt<sup>25</sup>, men att omeprazol då ökar fettupptagningen i tarmen<sup>26</sup>.

REFERENSER

01. Permert J, Mogaki M, Andrén-Sandberg Å, Kazakoff K, Pour PM, Pancreatic mixed ductal-islet tumors. Is this an entity? *Int J Pancreatol* 1992; 11: 23-9.

02. Andrén-Sandberg Å, Hardt PD. Second Giessen International Workshop on Interactions of Exocrine and Endocrine Pancreatic Diseases. Castle of Rauischholzhausen of the Justus-Liebig-university, Giessen (Rauischholzhausen), Germany. March 7-8, 2008. *JOP*. 2008; 10; 9: 541-75.

03. Andersen DK, Andrén-Sandberg Å, Duell EJ, Goggins M, Korc M, Petersen GM, Smith JP, Whitcomb DC. Pancreatitis – diabetes – pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop. *Pancreas*. 2013; 42: 1227-37.

04. Neoptolemos JP, Ghaneh P, Andrén-Sandberg Å, Bramhall S, Patankar R, Kleibecker JH, Johnson CD. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of high vs standard dose pancreatin. *Int J Pancreatol* 1999; 25: 171-80.

05. Hendifar AE, Petzel MQB, Zimmers TA, Denlinger CS, Matrisian LM, Picozzi VJ, Rahib L. Pancreas cancer-associated weight loss. *Oncologist* 2019; 24: 691-701.

06. Graham AL, Andrén-Sandberg Å. Pre-diagnostic weight loss in exocrine pancreatic cancer. Correlation to symptoms, signs and prognosis. *Int J Pancreatol* 1998; 23: 233.

07. Hendifar A, Chang J, Huang B, Tuli R, Wu BU. Cachexia, and not obesity, prior to pancreatic cancer diagnosis worsens survival and is negated by chemotherapy. *J Gastrointest Oncol* 2018; 9: 17-23.

08. Bachmann J, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer: Impact on survival and outcome. *Nutr Cancer* 2013; 65: 827-33.

09. Partelli S, Frulloni L, Minniti C, Bassi C, Barugola G, D'Onofrio M, Crippa S, Falconi M. Faecal elastase-1 is an independent predictor of survival in advanced pancreatic cancer. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 945-51.

10. Ockenga J. Importance of nutritional management in diseases with exocrine pancreatic insufficiency. *HPB (Oxford)* 2009; 11(Suppl 3): 11-5.

11. Bachmann J, Ketterer K, Marsch C, Fechtner K, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Pancreatic cancer related cachexia: Influence on metabolism and correlation to weight loss and pulmonary function. *BMC Cancer* 2009; 9: 255.

12. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-95.

13. de la Iglesia D, Avici B, Kiriukova M, Panic N, Bozhychko M, Sandru V, de-Madaria E, Capurso G. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United Europ Gastroenterol J* 2020 Jul 6 [Epub ahead of print].

14. Tseng DSJ, Molenaar IQ, Besselink MG, van Eijck CH, Borel Rinkes IH, von Santvoort HC. Pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic or periampullary cancer: a systematic review. *Pancreas* 2016; 45: 325-30.

15. Landers A, Muircroft W, Brown H. Pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) for malabsorption in patients with metastatic pancreatic cancer. *BMJ Support Palliat Care* 2016; 6: 75-9.

16. Forsmark CE, Tang G, Xu H, Tuft M, Hughes SJ, Yadav D. The use of pancreatic enzyme replacement therapy in patients with a diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer in the US is infrequent and inconsistent. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 958-67.

17. Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, Tytgat GN, van Leeuwen DJ. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut* 1998; 42: 92-6.

18. Woo SM, Joo J, Kim SY, Park SJ, Han SS, Kim TH, Koh YH, Chung SH, Kim YH, Moon H, Hong EK, Lee WJ. Efficacy of pancreatic exocrine replacement therapy for patients with unresectable pancreatic cancer in a randomized trial. *Pancreatology* 2016; 16: 1099-1105.

19. Stockley AJ. Case report of exocrine pancreatic insufficiency in two palliative care patients. *Palliat Med* 2014; 28: 992-4.

20. Dominguez-Muñoz E, Nieto-García L, López-Díaz J, Lariño-Noia J, Abdulkader I, Iglesias-García J. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective analysis. *BMC Cancer* 2018; 18: 534.

21. Saito T, Nakai Y, Isayama H, Hirano K, Ishigaki K, Hakuta R, Takeda T, Saito K, Umefune G, Akiyama D, Watanabe T, Takagi K, Takahara N, Hamada T, Uchino R, Mizuno S, Mouri D, Yagioka H, Kogure H, Togawa O, Matsubara S, Ito Y, Yamamoto N, Tada M, Koike K. A multicenter open-label randomized controlled trial of pancreatic enzyme replacement therapy in unresectable pancreatic cancer. *Pancreas* 2018; 47: 800-6.

22. Dintinjana RD, Redzovic A, Cubranic A, Dintinjana M, Vanis N. Nutrition in cancer patients. *Coll Antropol*. 2014; 38: 1271-5.

23. Trang T, Chan J, Graham DY. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21(st) century. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11467-85.

24. Case CL, Henniges F, Barkin JS. Enzyme content and acid stability of enteric-coated pancreatic enzyme products in vitro. *Pancreas* 2005; 30: 180-3.

25. Layer P, Groger G. Fate of pancreatic enzymes in the human intestinal lumen in health and pancreatic insufficiency. *Digestion* 1993; 54 (Suppl 2):10-4.

26. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, Vilarino-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut* 2006; 55: 1056-7.

ÅKE ANDÉN-SANDBERG

