

PANKREASENZYM- BEHANDLING

efter canceroperation enligt Whipple

Exokrina pankreas har en enorm överkapacitet och man har beräknat att det endast behövs 10–15 procent av kapaciteten för att smälta det normala födointaget^{01,02}. Vid kirurgisk behandling av pankreascancer opererar man emellertid vid cancer i caput bort minst två tredjedelar av pankreas enzymproducerande förmåga^{03–05} och eftersom pankreas runt en tumör delvis är kroniskt inflammerad är det rimligt att risken för postoperativ pankreasinsufficiens i dessa fall är stor. Det kan därför vara viktigt att evaluera om tillförsel av pankreasenzymer efter de högersidiga resektionerna kan vara klokt för att undvika malnutrition med medföljande dålig motståndsförmåga mot infektioner och nedsatt immunförsvar, vilket teoretiskt skulle kunna påverka recidivrisken. En uttalad pankreas-inducerad malnutrition ger dessutom diarré (steattoré), kraftlöshet på grund av muskelförlust, trötthet och nedsatt livskvalitet.

CHOLECYSTOKININ-PANKREOZYMIN

Den postoperativa pankreasinsufficiensen är inte enbart en kvantitativ fråga avseende kvarvarande fungerande pankreasparenkym. Den normala styrningen av pankreassekretionen är sannolikt än viktigare.

När födan kommer till duodenum finns det i väggen receptorer som rea-

gerar på i första hand fett, men också till viss del på protein (men inte på kolhydrater). Receptorerna avger cholecystokinin-frisättande hormon, som i sin tur frisätter cholecystokinin, CCK. Det är ett delvis missvisande namn som gavs vid upptäckten 1928⁰⁶. Den första effekten som påvisades av CCK var nämligen sammandragningen av gallblåsan. Cholecystokininets namn preciserades sedan som cholecystokinin-pankreozymin, CCK-PZ, vilket tydligare anger att en av hormonets effekter är att starta frisättningen av pankreas-saft – innehållande digestiva enzymer och bikarbonat – från pankreasacini. Det finns här ett dos-respons-förhållande så att ju mer fett som kommer till duodenum, desto mer pankreas-saft kommer så småningom att blanda sig med föda i duodenum⁰⁷.

Denna fysiologiska styrmekanism medför i sin tur att avsaknad av duodenum – bortopererad eller förbikopplad eller vid total parenteral nutrition – inte ger någon CCK-utsöndring vid matintag och att således gallblåsan inte kontraheras och att pankreas inte utsöndrar enzymer vid matintag. Detta inträffar i den kliniska vardagen vid alla Whipple-liknande pankreasresektioner (således inte inkluderande svansresektioner)⁰⁸, men också vid de flesta canceroperationer på matstrupe⁰⁹ och magsäck^{09,10}. I alla dessa fall får man således en mal-

nutrition som främst avser fett, men sekundärt kan också steattorén ge vätske-, energi- och vitaminbrister. Vid *gastric bypass*-operationer¹¹ (men inte *gastric sleeve*-operationer¹²) är ju målet att uppnå en malnutrition, men att patienten dessutom får en exokrin pankreasinsufficiens är nog mindre väl känt.

EXOKRIN PANKREASINSUFFICIENS - SÅ SER METABOLA EFFEKTER UT

Symtomen som uppkommer vid exokrin pankreasinsufficiens är relaterade till malabsorptionen av odigererade födoämnen samt andra näringsämnen, särskilt de fettlösliga vitaminerna A, D, E och K¹³ i ileum¹⁴ och vissa spårämnen¹⁵. Vid uttalad insufficiens får patienten steattoré, buksmärta med utspändhetskänsla och kramper, flatulens, illamående och urgency vid toalettbehov¹⁶. Vitamin A-brist kan leda till synstörningar (xerofalmi och nattblindhet), brist på vitamin E till neurologiska störningar (oftalmoplegi och ptos), blödningsrubbingar uppkommer vid K-vitaminbrist och brist på vitamin D ger skelettskador (osteomalaci, ”engelska sjukan”). Förutom vikt-förlusten ser man dessutom elektrolytstörningar¹⁴.

Malabsorptionen innebär också försämrat upptag av essentiella aminosyror som tillsammans med något försämrad insulinproduktion ger en peri-

fer lipolys med ökad inlagring av fett i levern¹⁷.

KLINISK PANKREASINSUFFICIENS SOM EN EFFEKT AV PANKREASRESEKTIONER

I en studie av 40 patienter som opererats för pankreascancer med resektion av pankreashuvudet (och duodenum) definierades pankreasinsufficiens som att kroppen tog upp högst 7 procent av tillfört fett. Man värderade också fekalt elastas (gränsvärdet satt vid <200 µg/g), BMI och symtom samt livskvalitet enligt EORTC QLQ-C30¹⁸. Pankreasinsufficiens påvisades med fettupptagskoefficientmätning hos 67 procent av patienterna efter 6 veckor och 55 procent efter 12 månader. Med elastasmätning var motsvarande andelar 77 respektive 83 procent av patienterna. Det var mycket små skillnader över tiden vid mätningar också vid 3 och 6 månader. Trots pankreasinsufficiensen ökade livskvaliteten signifikant både mellan 3 och 6 månader och mellan 6 och 12 månader, huvudsakligen beroende på bättre fysisk och social prestationsförmåga och minskade besvär med dålig aptit. Patienter med mätbar pankreasinsufficiens hade emellertid en signifikant lägre livskvalitet än de övriga och författarna avslutar med att rekommendera tillförsel av pankreasenzym peroralt rutinmässigt¹⁹.

I en prospektiv serie av 92 patienter gjordes pankreatoduodenektomi på 48 procent, vänstersidig resektion på 44 procent och enukleation av benigna tumörer på 8 procent. Uppföljningstiden var 69 + 42 månader och under denna tid utvecklade 54 procent symptom på exokrin insufficiens. Riskfaktorerna var preoperativ kronisk pankreatit, lågt BMI och tumörer i pankreashuvudet. Som förväntat var risken för exokrin insufficiens lägre vid vänstersidiga resektioner och enukleation²⁰.

I ytterligare en prospektiv serie rekruterades 78 patienter som senare genomgick Whipples operation för cancer. Pre- och postoperativt utfördes 13C-märkt mixed-triglyceride utandnings-test. Preoperativt hade 16/78 exokrin insufficiens och ytterligare 40 uppvisade insufficiens postoperativt mätt på detta sätt (totalt 56/68). Femtio av de 56 patienterna behandlades med pankreasenzym²¹.

I en studie på 61 patienter som genomgått pankreatoduodenektomi gjordes 13C-märkt mixed-triglyceride utandnings-test. Med denna metod redovisades att 62 procent av patienterna hade exokrin insufficiens. Faktorer som påverkade risken för insufficiens var preoperativ diabetes, hård körtelvävnad samt postoperativ dilatation av huvudgången i pankreasresten²². Detta stämmer väl med de studier som visar att fibrotisk pankreas peroperativt ökar risken för postoperativ insufficiens²³⁻²⁵ – och till de svenska studier som visar att fibrotisk pankreas minskar risken för postoperativ läckage av pankreassaft med svåra komplikationer som följd²⁶.

RANDOMISERADE STUDIER

I en dubbel-blind, randomiserad studie där var och en av patienterna var sin egen kontroll (crossover) med 39 pankreasrecepterade cancerpatienter där man mätte mängd fett i avföringen och symtom kunde man inte påvisa någon skillnad mellan grupperna som tog mest pankreasenzym (genomsnittligt 19 per dag) och de som tog lägre doser. Undersökningsperioderna var dock bara 14 dagar. Författarna konkluderade att man ska ordinera pankreasenzym med högst halt lipas eftersom patienterna då kan ta färre antal kapslar per måltid, vilket ökar följsamheten²⁷.

I ytterligare en randomiserad studie där man jämfört kapslar med lipas med kapslar med placebo till pankreascanceropererade fick 32 pankreatin och 26 placebo. I pankreatingruppen förbättrades upptaget av fett signifikant, + 21 procent mot -4 procent under en enveckasperiod. Man följde patienterna under en ettårsperiod och kunde då notera att den rapporterade biverkningsfrekvensen – mest flatulens – var lika hög i de båda grupperna²⁸.

I en studie inkluderande både patienter med kronisk pankreatit och patienter med insufficiens beroende på pankreaskirurgi fick 25 pankreasenzym och 29 placebo efter randomisering. Upptaget av fett i tarmen var signifikant bättre i pankreatingruppen: 32 ± 19 gentemot 9 ± 12 procent. Också för patienternas subjektiva symtom påvisades en signifikant förbättring för pankreasenzympatienterna²⁹.

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. Efter minst 6 månaders uppföljningstid var prevalensen av exokrin pankreasinsufficiens 74 procent efter pankreatoduodenektomi, men nästan lika hög i gruppen som genomgått svansresektion. Detta talar för att det finns olika etiologier till den pankreatiska insufficiensen och att man måste vara beredd att ge enzympreparat också till patienter som svansrecepterats³⁰.

Det bör också påpekas att det finns uppenbara teoretiska och tekniska begränsningar vid bedömning av pankreasinsufficiens vid pankreascancer, vilket har påpekats³¹.

SLUTORD

Litteraturgenomgången visar att exokrin pankreasinsufficiens är vanlig – kanske till och med det normala – efter pankreatoduodenektomi, vilket påverkar patientens nutrition, möjlighet att återgå till normalt liv och möjlighet att tåla exempelvis adjuvantbehandling. Enzym-substitution postoperativt ska därför ses som regel efter denna typ av kirurgi.

REFERENSER

01. DiMaggio EP, Malagelada JR, Go VL, Morertel CG. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. *N Eng J Med* 1977; 296: 1318-22.
02. Andrén-Sandberg Å. Theory and practice in the individualization of oral pancreatic enzyme administration for chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1985; 5 Suppl: 51-62.
03. Pedrazzoli S, Beger HG, Obertop H, Andrén-Sandberg Å, Fernández-Cruz L, Henne-Bruns D, Lüttges J, Neoptolemos JP. A surgical and pathological based classification of resective treatment of pancreatic cancer. Summary of an international workshop on surgical procedures in pancreatic cancer. *Dig Surg* 1999; 16: 337-45.

04. Andrén-Sandberg Å, Neoptolemos JP. Resection for pancreatic cancer in the new millennium. *Pancreatology* 2002; 2: 431-9
05. Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A, Yeo CJ, Neoptolemos JP, Adham M, Andrén-Sandberg Å, Asbun HJ, Bassi C, Bockhorn M, Charnley R, Conlon KC, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Friess H, Gouma DJ, Imrie CW, Lillemoe KD, Milićević MN, Montorsi M, Shrikhande SV, Vashist YK, Izbicki JR, Büchler MW; International Study Group on Pancreatic Surgery. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014; 156:1-14.
06. Jorpes JE, Mutt V. The gastrointestinal hormones, secretin and cholecystokinin-pancreozymin. *Ann Intern Med* 1961; 55: 395-405.
07. Chandra R, Liddle RA. Cholecystokinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 63-7.
08. Huddy JR, Macharg FM, Lawn AM, Preston SR. Exocrine pancreatic insufficiency following esophagectomy. *Dis Esophagus* 2013; 26: 594-7.
09. Straatman J, Wiegell J, van der Wielen N, Jansma EP, Cuesta MA, van der Peet DL. Systematic review of exocrine pancreatic insufficiency after gastrectomy for cancer. *Dig Surg* 2017; 34: 364-70.
10. DiMaggio MJ. Exocrine pancreatic insufficiency after gastrectomy for cancer is not severe. *Dig Surg* 2020; 37: 87-8.
11. Vujasinovic M, Valente R, Thorell A, Rutkowski W, Haas SL, Arnelo U, Martin L, Löhr JM. Pancreatic exocrine insufficiency after bariatric surgery. *Nutrients* 2017; 9: 1241.
12. Akpınar MY, Ozturk D, Murat K, Aksoy EK, Nazlıgul Y, Bulus H. Sleeve gastrectomy relieves exocrine pancreatic insufficiency in morbidly obese patients: a prospective case-control study. *Prz Gastroenterol* 2019; 14: 268-73.
13. Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, Hackert T, Conlon K, Gerritsen A, Griffin O, Fingerhut A, Probst P, Abu Hilal M, Marchegiani G, Nappo G, Zerbi A, Amodio A, Perinel J, Adham M, Raimondo M, Asbun HJ, Sato A, Takaori K, Shrikhande SV, Del Chiaro M, Bockhorn M, Izbicki JR, Dervenis C, Charnley RM, Martignoni ME, Friess H, de Pretis N, Radenkovic D, Montorsi M, Sarr MG, Vollmer CM, Frulloni L, Büchler MW, Bassi C. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2018; 164: 1035-48.
14. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, Sander-Struckmeier S, Caras S. 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.
15. Armstrong T, Strömmer L, Ruiz-Jasbon F, Shek FW, Harris SF, Permert J, Johnson CD. Pancreaticoduodenectomy for periampullary neoplasia leads to specific micronutrient deficiencies. *Pancreatology* 2007; 7: 37-44.
16. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7: 401-3.
17. Soliman AT, Alsalmi I, Asfour M. Hypoinsulinaemia has an important role in the development of oedema and hepatomegaly during malnutrition. *J Trop Pediatr* 1996; 42: 297-9.
18. Fitzsimmons D, Johnson CD, George S, Payne S, Andrén-Sandberg Å, Bassi C, Beger HG, Birk D, Büchler MW, Dervenis C, Fernandez Cruz L, Friess H, Grahm AL, Jeekel J, Laugier R, Meyer D, Singer MW, Tihanyi T. Development of a disease specific quality of life (QoL) questionnaire module to supplement the EORTC core cancer QoL questionnaire, the QLQ-C30 in patients with pancreatic cancer. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 1999; 35: 939-41.
19. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, Raraty MG, Sutton R, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: a prospective study. *Pancreatol*. 2011;11(6):535-4.
20. Neophytou H, Wangermez M, Gand E, Carretier M, Danion J, Richer JP. Predictive factors of endocrine and exocrine insufficiency after resection of a benign tumour of the pancreas. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018; 79: 53-61.
21. Roeyen G, Jansen M, Hartman V, Chappelle T, Bracke B, Ysebaert D, De Block C. The impact of pancreaticoduodenectomy on endocrine and exocrine pancreatic function: A prospective cohort study based on pre- and postoperative function tests. *Pancreatology*. 2017; 17: 974-82.
22. Nakamura H, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Ohge H, Sueda T. Predictive factors for exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *Pancreas* 2017; 46: e12.
23. Nakamura H, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Ohge H, Sueda T. Reduced pancreatic parenchymal thickness indicates exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy. *J Surg Res* 2011; 171: 473-8.
24. Yuasa Y, Murakami Y, Nakamura H, Uemura K, Ohge H, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Hiyama E, Sueda T. Histological loss of pancreatic exocrine cells correlates with pancreatic exocrine function after pancreatic surgery. *Pancreas* 2012; 41: 928-33.
25. Okano K, Murakami Y, Nakagawa N, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Kondo N, Takahashi S, Sueda T. Remnant pancreatic parenchymal volume predicts postoperative pancreatic exocrine insufficiency after pancreatectomy. *Surgery* 2016; 159: 885-92.
26. Ansorge C, Strömmer L, Andrén-Sandberg Å, Lundell L, Herrington MK, Segersvärd R. Structured intraoperative assessment of pancreatic gland characteristics in predicting complications after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 2012; 99: 1076-82.
27. Neoptolemos JP, Ghaneh P, Andrén-Sandberg Å, Bramhall S, Patankar R, Kleibucker 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. *In J Pancreatol* 1999; 25: 171-80.
28. Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabó L, Czako L, Fiók J, Sperti C, Lerch MM, Pezzilli R, Vasileva G, Pap A, Varga M, Friess H. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 691-702.
29. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, Sander-Struckmeier S, Caras S. 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.
30. 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.
31. Milano RV, Raimondo M, Bartel MJ. Limitations of postoperative assessment for pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic malignancy. *Pancreas* 2017; 46: e12.

ÅKE ANDÉN-SANDBERG

