



MEDISINSK-ODONTOLOGISK FAKULTET
KLINISK INSTITUTT 1



Akutt pankreatitt

en eller flere?

Trond Engjom, PhD, seksjonsoverlege, Seksjon for fordøyelsessjukdommer, Haukeland Universitetssjukehus



UNIVERSITETET I BERGEN





Læringsmål

FOR051: Ha god kunnskap om akutt pankreatitt.

FOR073: Ha god kunnskap om årsaker, symptomer, funn og komplikasjoner ved akutt- og kronisk pankreatitt, herunder autoimmun pankreatitt.

FOR074: Selvstendig kunne iverksette utredning og tolke funn ved sykdommer i pankreas.

FOR075: Selvstendig kunne håndtere behandling av og følge opp patologiske lever-, galle- og pankreasprøver.

GAK095: Beherske diagnostikk, akuttbehandling og oppfølging av akutt pancreatitt med ukomplisert og komplisert forløp.

GAK096: Ha kjennskap til diagnostikk og oppfølging ved kronisk pancreatitt.



Oversikt

- Diagnosen
- Litt etiologi og epidemiologi
- Symptomer, forløp og komplikasjoner
- Behandling og forebyggende intervensjoner
- Tilbakevendende pankreatitter
 - Når skal de utredes videre?



Kasus 1: Mann f 1967

- Arbeid i nordsjøen.
- Tidl frisk, røyk: 20/d. Alk: 5-7 øl/d
- Magesmerter til og fra siste halvår når han er i land. Ikke søkt lege.
- Vært på fest i (hele) helga
- Innlagt akutt Odda sykehus mandag med gradvis debut ila formiddagen av sterke, sentrale magesmerter, utstråling mot rygg.
- Klin us: p: 100, BT 164/100, tp 37,4
- Abd: Palpasjonsøsm i sentral abdomen, resistens, slippøsm, Normal tarmlyd

Blodprøver:

Hb 14,9, Na 137, K 4,9, CRP 196, Leuk 16, kreat 90, Bilirubin 27, ALAT 327, ASAT 350 ALP 160, GT 734, Ferritin 943, Amylase 758, Lipase 823



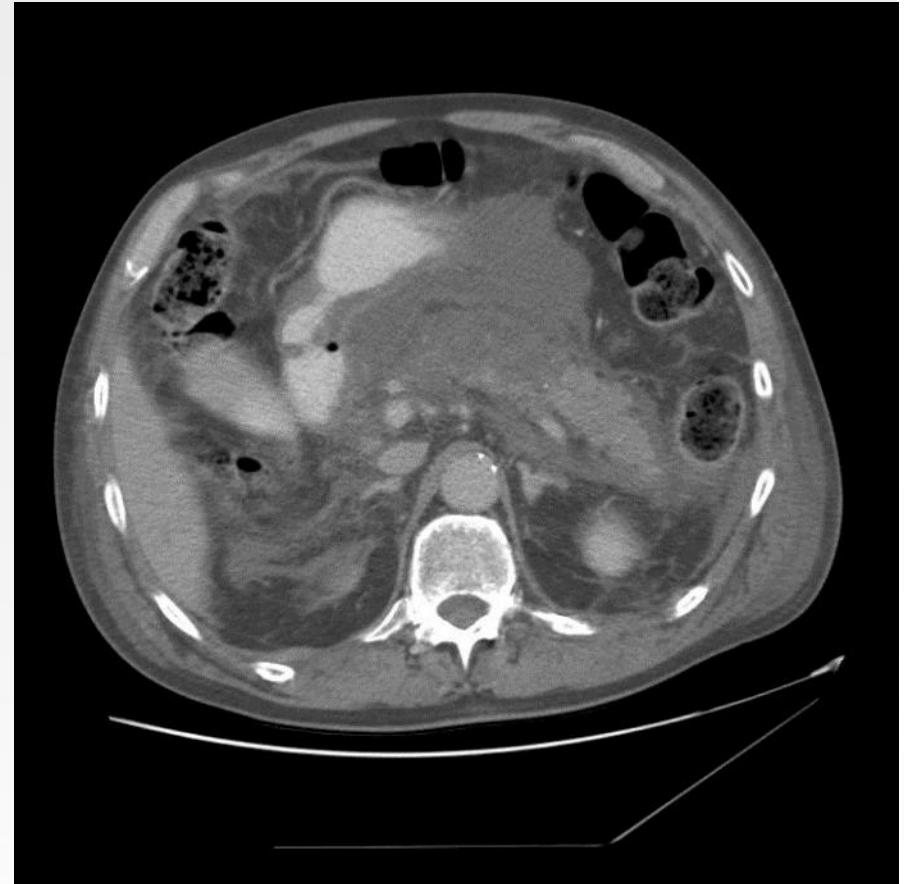
Sykdomsdefinisjon akutt pankreatitt



Diagnosekriterier:
(reviderte Atlantakriterier
2012)

Minst to av følgende:

- Typisk abdominalsmerter
- s-amylase eller lipase > 3
X øvre referanseområde
- Klassiske funn på CT eller
ultralyd



Banks PA et al. Classification of acute pancreatitis- 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62(1):102-11.



Forekomst akutt pankreatitt

Insidens: 15-40/100000 (Tredje vanligste ØH GI diagn.)

Økende insidens, men fallende mortalitet (<2%)

- Gallestener 30-50%
- Alkohol 25%
- Iatrogene 1-5%
- Ca 20% har flere anfall (RAP)
- Ca 35% av RAP får CP
- Ca 40% av CP pasienter har ikke erkjent AP episode

Symptomer og forløp AP



Symptomer:

- Smerter(90-95%)
- Kvalme (80-90%)
- Feber (50%)
- Komplikasjoner med sepsis, multiorgansvikt, organ-nekroser og død



Forløp

Tabell 32.2. Alvorlighetsgrad ved akutt pankreatitt.

Mild	Selvbegrensende sykdom uten lokale eller systemiske komplikasjoner eller organsvikt.
Moderat	Sykdom med forbigående (< 48 timer) organsvikt eller lokale eller systemiske komplikasjoner.
Alvorlig	Sykdom med persisterende organsvikt (> 48 timer). Ved tilstedeværelse av infiserte nekroser dobles sykehusmortaliteten i denne gruppen.

- 75-85% milde/ selvbegrensende. Går over på 5-7 dager
- Sykdomsspesifikk mortalitet ca 10%
- Alvorlige pankreatitter; tilstedeværelsen av komplikasjoner bestemmer prognose og sykdomsforløp.

Årsaker til akutt pankreatitt



Mekanisme:

- Aktivering av trypsinogenen til trypsin i pankreasgangen gir proteinfordøyelse og kraftig inflammatorisk respons med vevskade.

Vanligste årsaker:

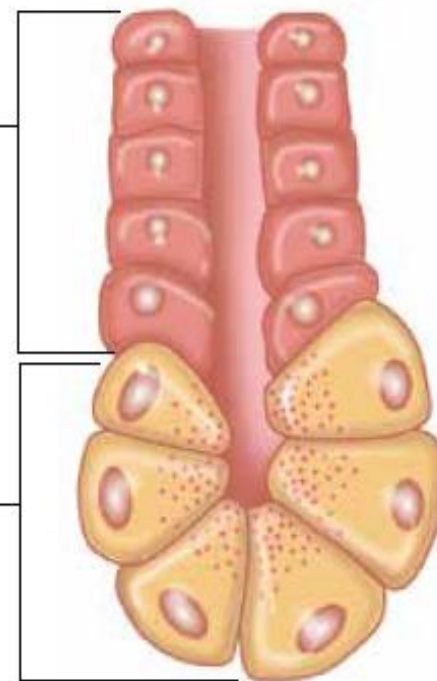
- Galleveisobstruksjon
- Alkoholinntak
- Hyperlipidemi
- Hypercalcemi
- Nyresvikt
- Virus
- 10% idiopatiske

Duktale faktorer

- obstruksjon
- divisum
- CFTR

Acinære faktorer

- Kalsiumregulering
 - alkohol
 - hyperkalsemi
- Trypsin-relaterte
 - PRSS1
 - SPINK1
 - acidose



Tigar-O

- Toxic-metabolic
 - Idiopathic
 - Genetic
 - Autoimmune
 - Recurrent and severe acute pancreatitis
 - Obstructive
-
- Etiologivurdering av AP, RAP og CP
 - Oppdatert versjon med spesifikasjon av arbeidsverktøy

LIST 1. TIGAR-O VERSION_V1 (ETEMAD AND WHITCOMB, 2001 (5))

Toxic-metabolic

Alcoholic
Tobacco smoking
Hypercalcemia
Hyperparathyroidism
Hyperlipidemia (rare and controversial)
Chronic renal failure
Medications
Phenacetin abuse (possibly from chronic renal insufficiency)
Toxins
Organotin compounds (e.g., DBTC)

Idiopathic

Early onset
Late onset
Tropical
Tropical calcific pancreatitis
Fibrocalculous pancreatic diabetes
Other

Genetic

Autosomal dominant
Cationic trypsinogen (Codon 29 and 122 mutations)
Autosomal recessive/modifier genes
CFTR mutations
SPINK1 mutations
Cationic trypsinogen (codon 16, 22, 23 mutations)
 α 1-Antitrypsin deficiency (possible)

Autoimmune

Isolated autoimmune chronic pancreatitis
Syndromic autoimmune chronic pancreatitis
Sjögren syndrome-associated chronic pancreatitis
Inflammatory bowel disease-associated chronic pancreatitis
Primary biliary cirrhosis-associated chronic pancreatitis

Recurrent and severe acute pancreatitis

Postnecrotic (severe acute pancreatitis)
Recurrent acute pancreatitis
Vascular diseases/ischemic
Post-irradiation

Obstructive

Pancreatic divisum
Sphincter of Oddi disorders (controversial)
Duct obstruction (e.g., tumor)
Preampullary duodenal wall cysts
Posttraumatic pancreatic duct scars

TIGAR-O: Etiology classification system for pancreatic diseases



Toxic-metabolic

Idiopathic

Genetic

Autoimmune

Recurrent and severe acute pancreatitis

Obstructive

LIST 2. TIGAR-O_2L (LONG FORM)

Toxic-metabolic

Alcohol-related (susceptibility and/or progression)
 Categories
 1. 0 to <1 drink per day. Includes abstainers and occasional drinkers.
 2. 1-2 drinks/d
 3. 3-4 drinks/d
 4. 5 or more drinks/d
 [__]1; __2; __3; __4] Susceptibility (pre-acute pancreatitis)
 [__]1; __2; __3; __4] Progression (post-acute pancreatitis)
 Smoking (if yes, record pack-years: ____)
 Non-smoker (<100 cigarettes in lifetime)
 Past smoker
 Current smoker
 Other, NOS
 Hypercalcemia (total calcium levels >12.0 mg/dL or 3 mmol/L)
 Hyperparathyroidism
 Familial hypocalcemic hypercalcemia (by family history)
 Other NOS
 Hypertriglyceridemia
 Hypertriglyceridemic risk (Fasting >300 mg/dL; non-fasting >500 mg/dL)
 Hypertriglyceridemic acute pancreatitis, history of (>500 mg/dL in first 72 hours)
 Familial hypertriglyceridemia (by family history)
 Medications
 NOS
 Toxins
 Chronic kidney disease (CKD) (CKD Stage 5; end-stage renal disease, ESRD)
 No dialysis
 On dialysis
 Kidney transplant
 Oxidative stress-associated factors
 Radiation/chemotherapy
 Vascular insufficiency
 Other factors
 Other toxins, NOS
 Metabolic, other
 Diabetes Mellitus (with the date of diagnosis if available)
 Diet controlled
 Medication controlled (oral agents)
 Insulin requiring (≥ 10 U/d or ≥ 0.1 U/kg/d)
 Diet (red meat ≥ 2 oz or 57 g per day; vegetarian, vegan)
 Obesity (BMI > 30 kg/m²)
 Visceral adiposity (e.g., apple-shaped obesity, see text)
 Other, NOS
 Idiopathic
 Early onset (<35 years of age)
 Late onset (>35 years of age)
 Other, NOS

Genetic

Suspected; No or limited genotyping available
 Autosomal dominant (Mendelian inheritance—single gene syndrome; PRSS1 mutations (Hereditary pancreatitis))

CEL—MOBY phenotype
 Other, NOS
 Autosomal recessive (Mendelian inheritance—single gene syndrome)
 CFTR, 2 severe variants in *trans* (cystic fibrosis)
 CFTR, <2 severe variants in *trans* (CFTR-RD)
 SPINK1, 2 pathogenic variants in *trans*. (SPINK1-associated familial pancreatitis)
 Other, NOS
 Complex genetics—(non-Mendelian, complex genotypes +/- environment)
 CFTR variant (1 variant or >1 all in *cis*)
 CTRC variants
 CASR variants
 SPINK1 variant (1 variant or >1 all in *cis*)
 CPA1 variants
 CEL or CEL-HYB variants
 Other, NOS
 Modifier genes (pathogenic genetic variants)
 PRSS1-PRSS1 locus
 CLDN2 locus
 SLC26A9
 GGT1
 ABO—B blood type
 Other, NOS
 Hypertriglyceridemia syndromes (pathogenic genetic variants)
 LPL—lipoprotein lipase deficiency
 APOC2—Apolipoprotein C-II deficiency
 Other familial chylomicronemia syndrome (FCS)
 Multifactorial chylomicronemia syndrome (MCS)
 Other, NOS
 Rare, non-neoplastic pancreatic genetic variant-associated syndrome
 Shwachman-Diamond syndrome
 Johanson-Blizzard Syndrome
 Mitochondrial disorders (e.g., Pearson's Marrow-Pancreas Syndrome)
 Other, NOS

Autoimmune pancreatitis (AIP)/Steroid responsive pancreatitis

AIP Type 1—IgG4-related disease
 Isolated to the pancreas
 Associated with other organs (IgG4-related disease)
 AIP Type 2
 Isolated to the pancreas
 With Crohn's disease
 With ulcerative colitis
 Associated with other organs
 AIP-NOS (Steroid responsive, not Type 1 or Type 2)

Recurrent acute pancreatitis (RAP) and severe acute pancreatitis (SAP)

Acute pancreatitis (single episode, including date of event if available)
 AP without persistent MAF and <30% PNec
 AP without persistent MAF and >30% PNec
 SAP (persistent MAF with <30% PNec)
 SAP (persistent MAF with $\geq 30\%$ PNec)

AP Etiology—Extra-pancreatic (excluding alcoholic, HTG, hypercalcemia, genetic)
 Biliary pancreatitis
 Post-ERCP
 Traumatic
 Ischemic (acute, such as postsurgical, hypotension)
 Infectious: Viral, other (not secondary infection)
 Undetermined or NOS
 Recurrent acute pancreatitis (number of episodes, frequency, and dates of events if available)

Obstructive
 Pancreas divisum
 Ampullary stenosis
 Main duct pancreatic stones
 Widespread pancreatic calcifications
 Main pancreatic duct strictures
 Localized mass causing duct obstruction
 Pancreatic ductal adenocarcinoma
 IPMN
 Other tumor
 Mass effect, NOS
 Anatomic Variants (other than pancreas divisum)
 Other NOS



Systemiske

- SIRS/ Sepsis
- Forverring av kronisk sykdom
 - Respirasjonssvikt
 - Leversvikt
 - Hjertesvikt.

Lokale

Peripankreatisk væske	Tidlig peripankreatisk væskeansamling. Oftest steril. Spontan remisjon.
Pseudocyster	Peripankreatisk væske vedvarer og innkapsles med tynn inflammatorisk vegg. Kan infiseres.
Nekroser	Nekroser i pankreasvev eller omliggende vev eller organer.
Innkapslede nekroser	Nekroser resorberer sjelden. Innkapsles og vedvarer. Kan infiseres.
Blødninger	Nekrose og inflammasjon kan erodere store kar. Pseudoaneurismer og oesophagusvaricer som følge av miltvenetromboser kan blø.

To forløp av lokale komplikasjoner

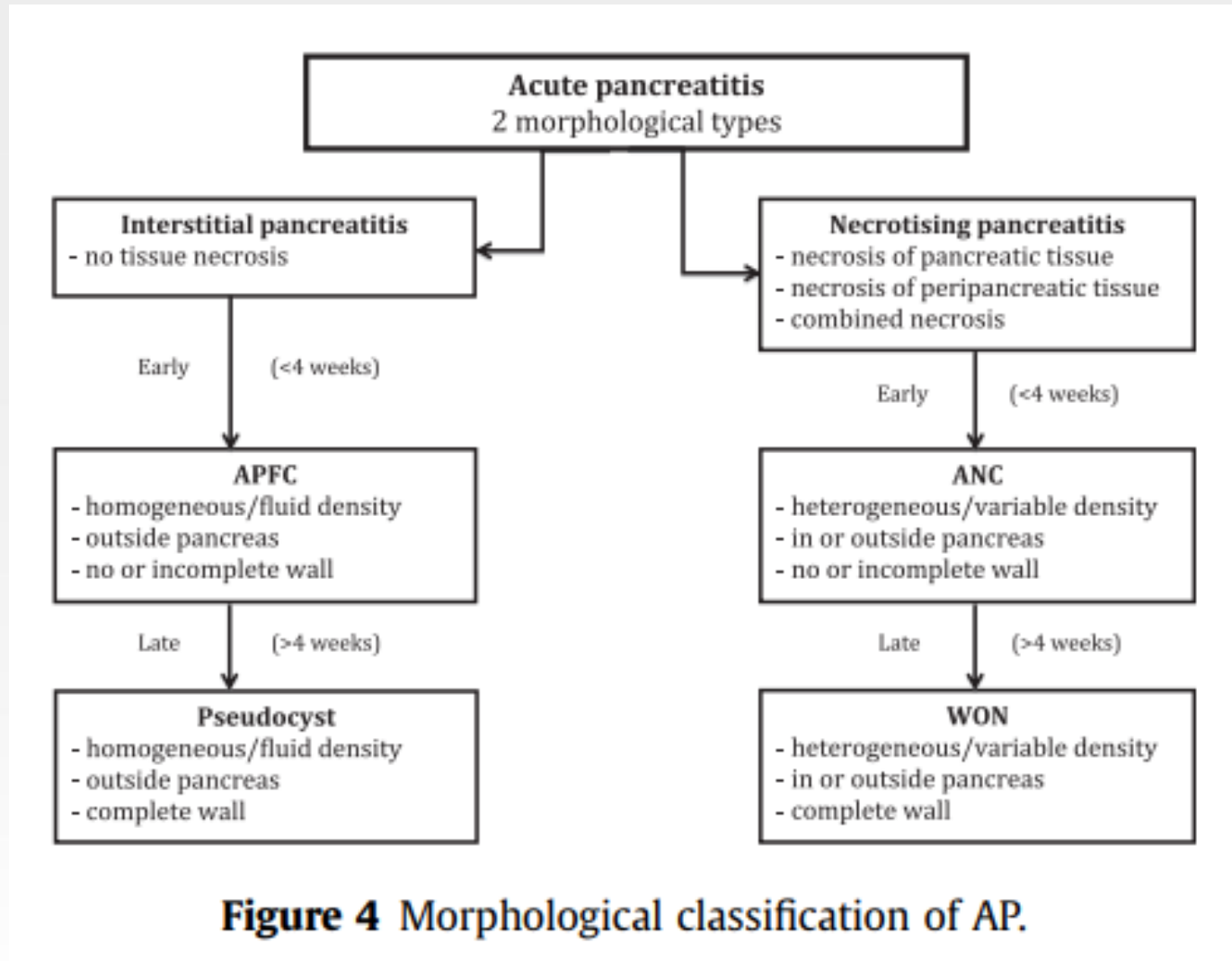


Figure 4 Morphological classification of AP.



Behandlingsfaser

- **Første 72 timer:**
 - Finne årsak,
 - Anslå alvorlighet, (APACHE 2, Glasgow/ Imrie etc)
 - Etablere støtteterapi.
 - Evt billeddiagnostikk ved mistanke om gallestenspankreatitt.
- **Inntil 1 uke:**
 - Fortsatt støtteterapi.
 - Ta stilling til behov for ernæring
 - Ved symptomer e. dag 4-5; CT mtp komplikasjoner
- **Senere for de kompliserte:**
 - Fokus på intensivbehandling og håndtering av komplikasjoner
- **Ved utreise**
 - Forebyggede råd (Røyk, alcohol, triglyceridbeh etc)
 - Diabetesbehandling?
 - Andre elective tiltak (ERCP/Cholecystiectomy)

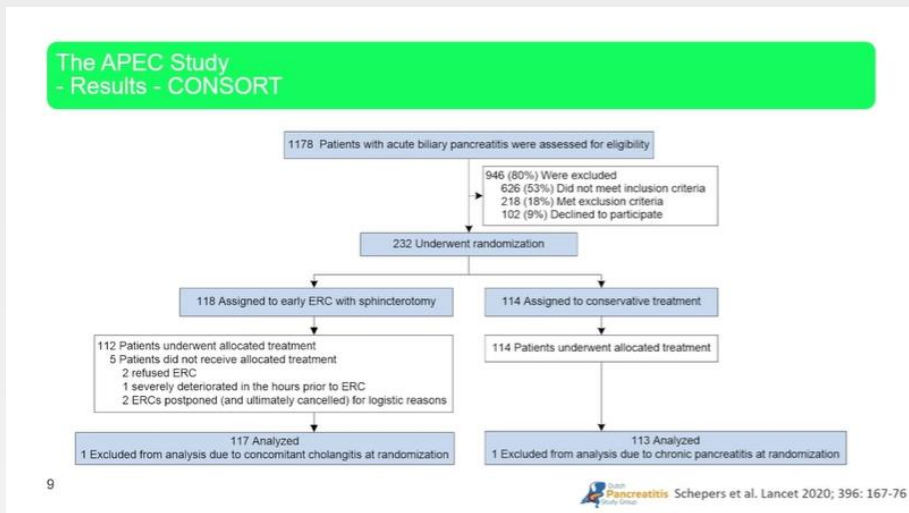


Tabell 4: Konservativ behandling av akutt pankreatitt

Væske	Rask og initialt aggressiv behandling med krystalloider.
Smertebehandling	Adekvat smertebehandling er viktig, krever ofte opiater
Støtteterapi	Avhengig av komplikasjon; respirasjonsstøtte, dialyse, pressor, korreksjon av elektrolytt og syrebaseforstyrrelser
Feber	Ofte ledd i systemisk inflammasjon. Behandles med adekvat antibiotika ved infiserte nekroser, pseudocyster, kolangitt eller andre infeksjonskomplikasjoner.
Ernæring	Mild pankreatitt: Tidlig introduksjon av fettredusert kost gunstig. Alvorlig pankreatitt: Enteral fremfor parenteral når det tolereres.
Evaluering	Tidlig vurdering av alvorlighetsgrad og risikofaktorer Kontinuerlig vurdering av behandlingsrespons. Oppmerksomhet omkring komplikasjoner tidlig (Systemiske) og ut i forløpet (Lokale).

Behandling av gallesteinspankreatitt

Akutt ERCP eller ikke?



- Gallesteinspankreatitt:
- Akutt ERCP ved chonagitt
- Elektiv ERCP ved gjenværende stein.
- Pasienter med gallesteinsutløst pankreatitt bør cholecystectomeres elektivt

The APEC Study - Results - Primary outcome & individual components

	ERC with sphincterotomy (N=117)	Conservative Treatment (N=113)	Risk Ratio (95% CI)	P Value
Death or severe complication	45 (39%)	50 (44%)	0.87 (0.64-1.18)	0.37
Death	8 (7%)	10 (9%)	0.77 (0.32-1.89)	0.57
New-onset organ failure	22 (19%)	17 (15%)	1.25 (0.70-2.23)	0.45
Bacteremia	17 (15%)	25 (22%)	0.66 (0.38-1.15)	0.14
Pneumonia	9 (8%)	10 (9%)	0.87 (0.37-2.06)	0.75
Pancreatic necrosis	17 (15%)	18 (16%)	0.91 (0.50-1.68)	0.77
Pancreatic insufficiency	9 (8%)	3 (3%)	2.90 (0.81-10.43)	0.09
Cholangitis	2 (2%)	11 (10%)	0.18 (0.04-0.78)	0.01



Triglyceridpankreatitt

- Akutt pankreatitt med tistedeværelse av hypertriglyceridemia
- Risiko for pankreatitt øker med økende s-triglycerid.
- Typisk terskel: 11-12mmol/L (1000mg/dl)
- Usannsynlig under disse

Behandling

- Behandling av AP
 - Risiko for alvorlig AP
 - Glucose/insulin (30-50 red av TG på 2-3 d
- Evt plasmaferese/hemofiltrasjon
- PO Triglyceridbeh når mulig:
 - Fibrater: Ca 40% red
 - Niacin: 20%
 - Statiner: 10-20% red

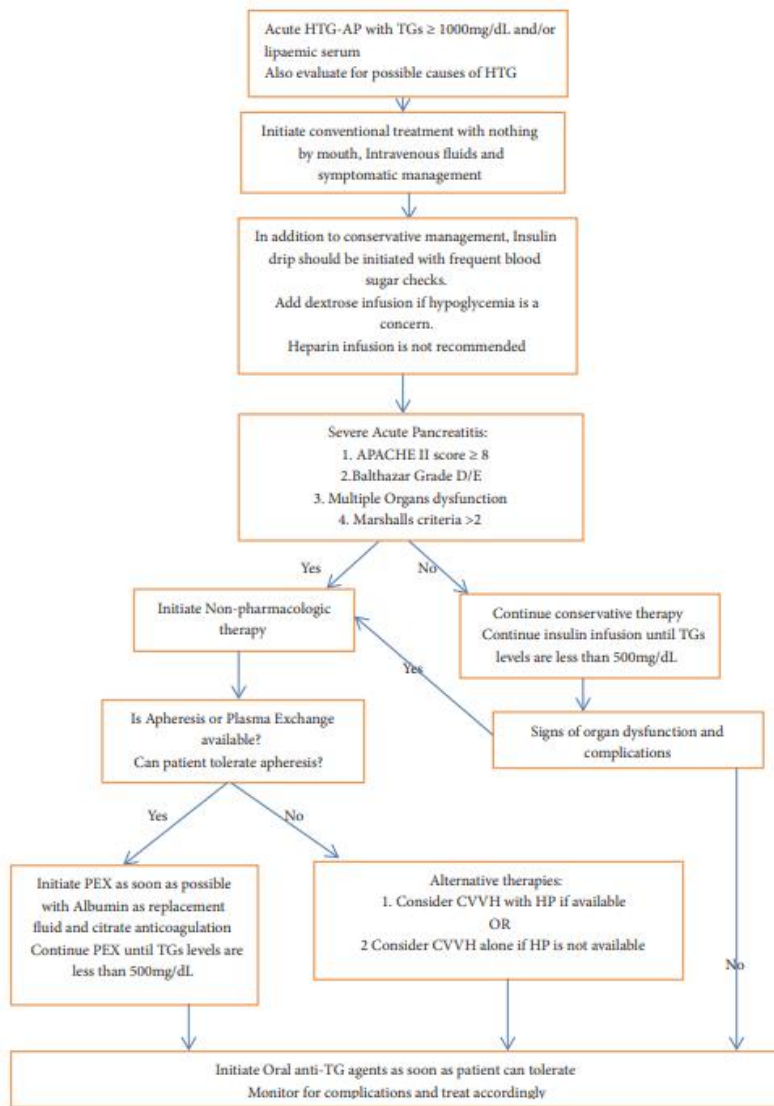


FIGURE 1: Proposed algorithm for treatment of HTG-AP.

Får pasienter med AP pankreas svikt?

10-40% får EPI i starten etter AP

- Normaliseres e 3-6 mnd

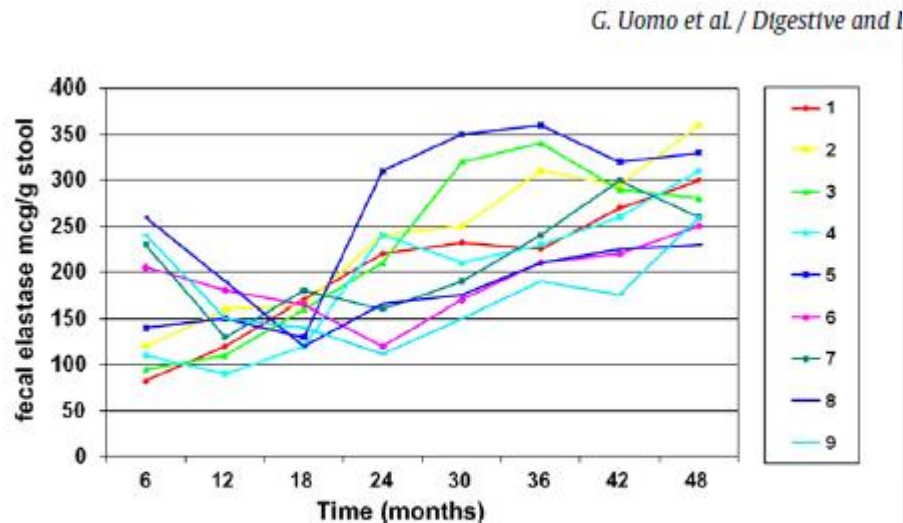


Fig. 2. Levels of fecal elastase level in 9 patients with at least one abnormal result during follow-up; lower limit of normal: 200 µg/g of stool.

Ikke effekt av enzymer i akutfase etter AP

Nikkola et al Diabetes ved RAP

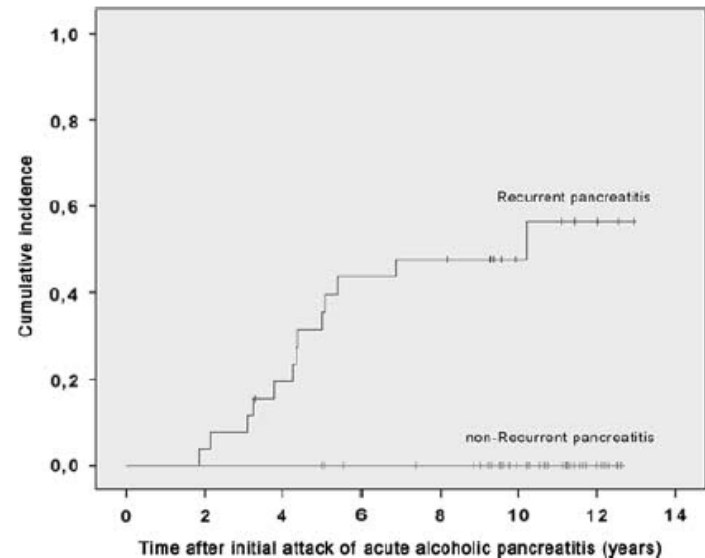


FIGURE 2. Kaplan-Meier curves of the cumulative incidence (%) of pancreatogenic diabetes in patients with recurrent pancreatitis and nonrecurrent pancreatitis (log-rank: $P < 0.001$).

Diabetes kan komme senere ved gjentatte anfall

NIKKOLA ET AL. THE LONG-TERM PROSPECTIVE FOLLOW-UP OF PANCREATIC FUNCTION AFTER THE FIRST EPISODE OF ACUTE ALCOHOLIC PANCREATITIS: RECURRENCE PREDISPOSES ONE TO PANCREATIC DYSFUNCTION AND PANCREATOGENIC DIABETES. JOURNAL OF CLINICAL GASTROENTEROLOGY. 2017;51(2):183-90.

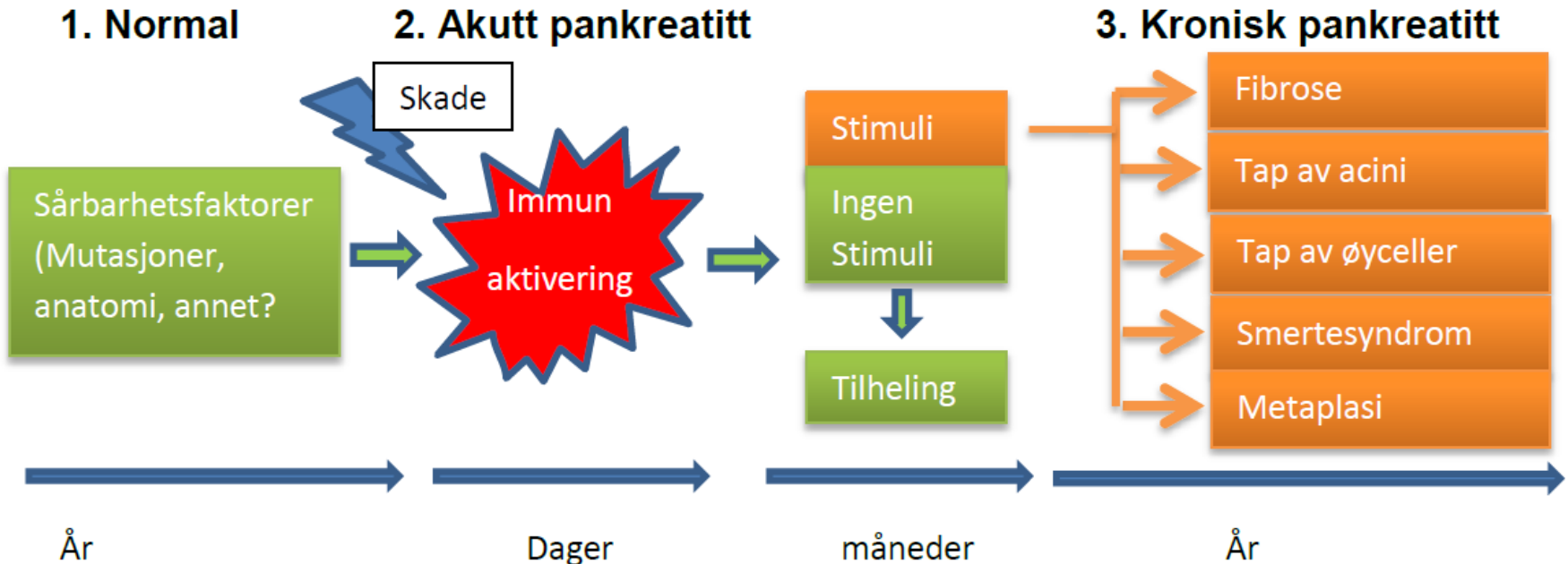
UOMO ET AL. PANCREATIC FUNCTIONAL IMPAIRMENT FOLLOWING ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS: LONG-TERM OUTCOME OF A NON-SURGICALLY TREATED SERIES. DIGESTIVE AND LIVER DISEASE 2010;42(2):149-52.

ARVANITAKIS ET AL. ESPEN GUIDELINE ON CLINICAL NUTRITION IN ACUTE AND CHRONIC PANCREATITIS. CLINICAL NUTRITION (EDINBURGH, SCOTLAND). 2020.

Utvikling mot kronisk pankreatitt



Progresjon mot kronisk pankreatitt



Risikofaktorer, genetiske sårbarhetsfaktorer og toksisk eller mekanisk skade gir første anfall av akutt pankreatitt. Hvorvidt en får en tilheling uten skade, eller går videre med flere anfall av pankreatitt og progressiv pankreasskade bestemmes delvis av fortsatt tilstedeværelse av de samme stimuli (Alkohol, røyk, mekanisk skade etc), og dels av sårbarhetsfaktorene (3).



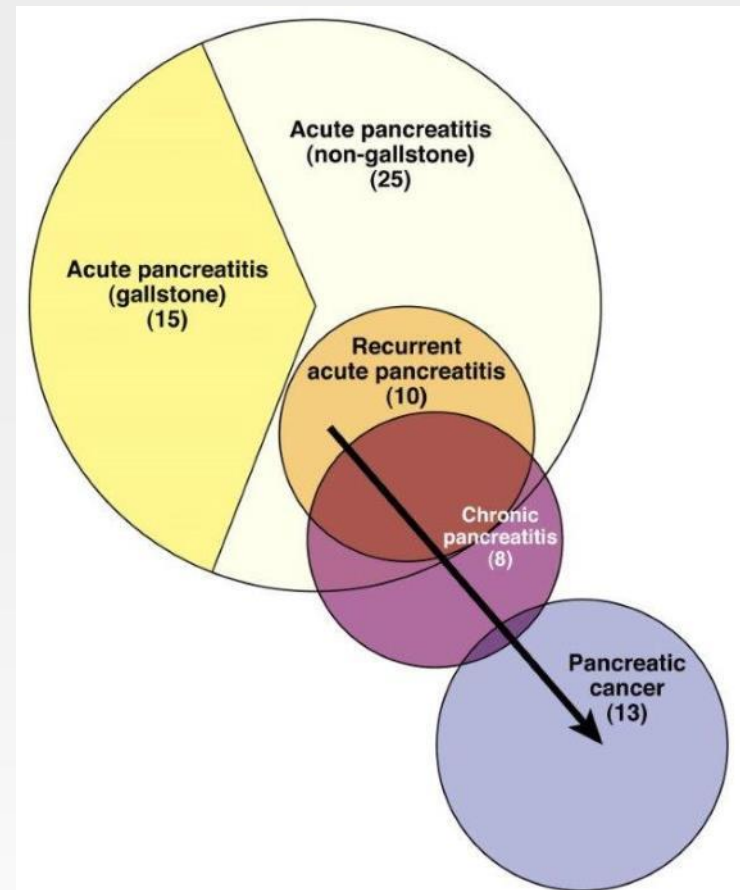
Tabell 5: Behandling av lokale komplikasjoner til akutt pankreatitt

Nekroser	Behandles dersom infiserte. Ekstern drenasje eller endoskopisk nekrosectomi ved manglende bedring. (Forsinket 4-6uker) Innkapslede nekroser i senfasen fjernes dersom lokale symptomer.
Peripankreatisk væske	Blir sjelden infisert og trenger ikke dreneres.
Pseudocyster	Dreneres endoskopisk dersom de blir infiserte eller gir lokale symptomer pga størrelse.
Ductus ruptur	Gir ascites, unilateral pleuravæske og større peripankreatisk væskeansamling; Behandles med ERCP og stenting.
Blødninger	Miltvenetromboser hos ca 20%: Gastroøsofagale variceblødninger. Pseudoaneurismer hos 5-10%: Alvorlige blødninger med høy mortalitet og behov for radiologisk (kirurgisk) intervensjon.

Tilbakevendende pankreatitter



- >1 anfall av AP, >3 mnd etter remisjon av første anfall.
- Epidemiologi: Usikre tall (10-30% av AP)
- De fleste er milde. Etiologi for første episode spiller rolle
 - Strukturell sykdom: 80%
 - Alkohol: 30-40% (fortsatt forbruk)
 - Gallesten 7% (Ubeh 30-60%)
 - Idiopatisk (IRAP) Ca 10%



Incidence Rates for Pancreatitis and Pancreatic Cancer in the US
Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer.
Gastroenterology 2013 Jun;144(6):1252-61.

Tilbake til mann f 1967

- Fortsetter å røyke og drikke
- 2010-2013: 8 innleggelseser med øvre magesmerter og økning i amylase/ lipase.



2010



2011



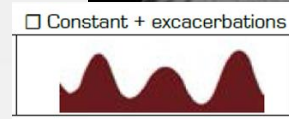
2012

Den brede vei...

- 2012-2015
 - Mister nordsjøsertifikatet
 - Kronisk smerte med forverring
 - Økende opiat bruk
 - Får diabetes; insulin.
- 2016: Elastase 80; Creon



2012



2015



2016

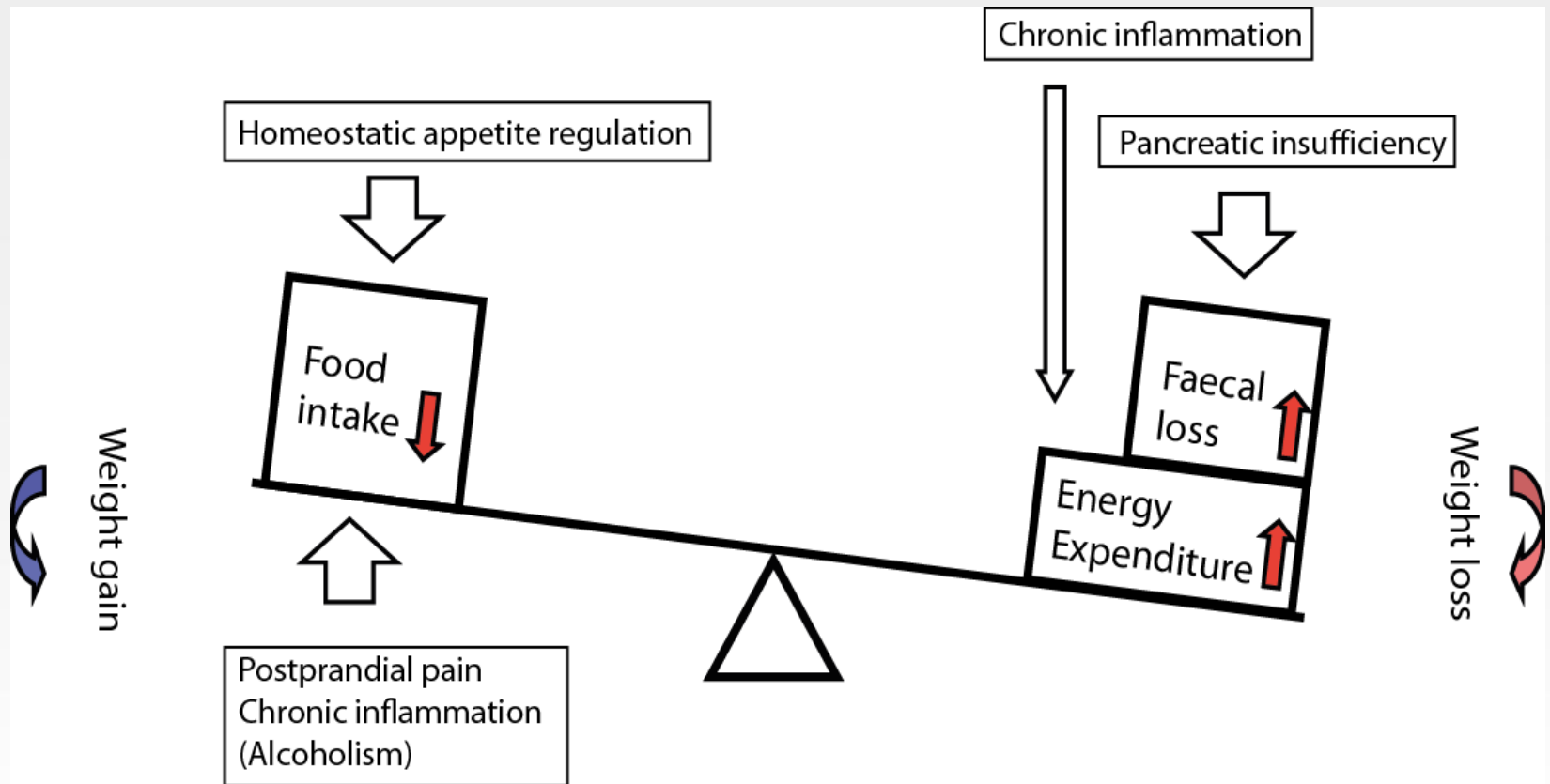
Inn på den smale sti....



- 2017
 - Pasienten kutter alkohol
 - røyker fortsatt 20/d
- 2021 Januar:
 - Stabil på oxycontin 10mg X 2
 - Ikke akutt pankreatitt siste 6 mnd
 - Stabil diabetes, insulinbehandlet
 - Bruker creon
 - Har fått tilbake nordsjøsertifikat og i full jobb...



Ernæringssvikten er multifaktoriell



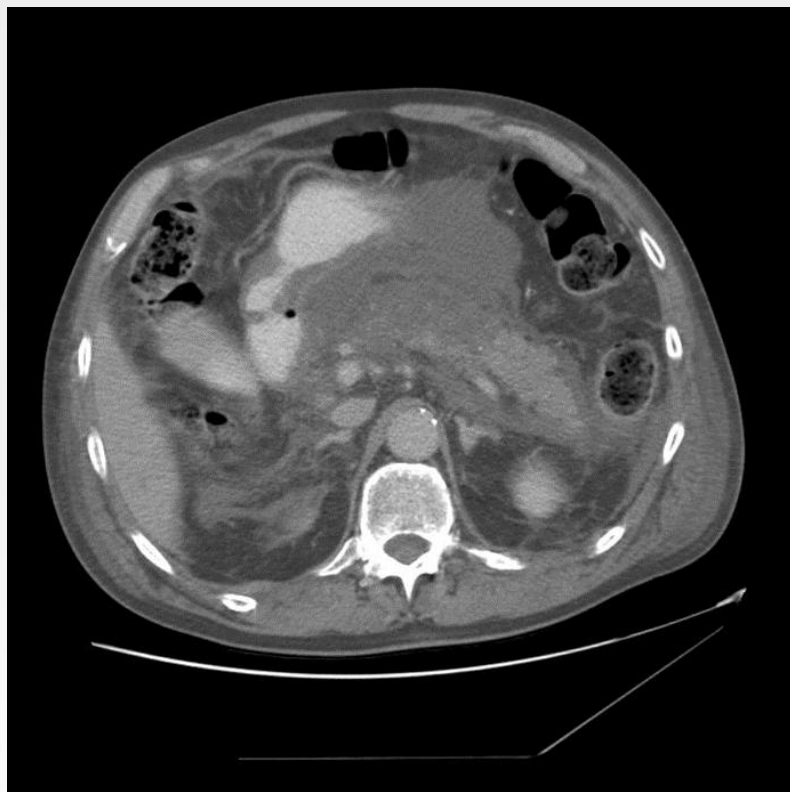
Figur: E Tjora

Oppsummering



- Akutt pankreatitt er vanlig årsak til sykehusinnleggelse
- Klassisk smerte, enzymutslipp og evt funn ved billeddiagnostikk gir diagnosen
- Gallestenssykdom og alkohol vanligste årsaker. Obs pro høye triglycerider.
- Deles i milde og alvorlig forløp; APACHE/ RANSOM kriterier brukes av noen for å skill ute alvorlige forløp som behandles i intensivsetting.
- Analgetika, væskebehandling, Respirasjons og sirkulasjonsstøtte.
- Ernæringsråd
- Systemiske vs lokale komplikasjoner
- Obs pro nekrotiske komplikasjoner i senfase

- Ved tilbakevendende pankreatitter kan kronisk pankreatitt oppstå; let etter reversible årsaker.







UNIVERSITETET I BERGEN