

Behandling av akutt pankreatitt



Medisin
og vitenskap

Bakgrunn. Behandling av pasienter med hemoragisk pankreatitt har lenge vært diskutert. Særlig har det dreid seg om tidspunkt for og type kirurgisk intervensjon som var mest gunstig for å redusere den høye mortaliteten hos disse pasientene.

Materiale og metode. I perioden 1980–98 ble det behandlet 376 pasienter, 195 kvinner og 181 menn, median alder 62,5 år (15–96 år), med akutt pankreatitt ved vår avdeling. Studien var retrospektiv. Alvorlighetsgrad ble basert på Ransons kriterier sammenholdt med klinisk forløp og røntgenfunn (CT). Mer enn fire Ransons tegn ble betegnet som alvorlig sykdom.

Resultater. Årsaken til pankreatitt var gallesteinsrelatert hos 58 %, etyl hos 13 %, den var ukjent hos 14 % og det var forskjellige andre årsaker hos 15 %. Alvorlig pankreatitt forekom hos 50 pasienter (13 %). Ti pasienter (2,6 %) døde. 19 pasienter fikk uført perkutan drenasje med skylling pga. infiserte nekroser, av disse døde to (10 %). Totalmortaliteten ved alvorlig/hemoragisk form var 18 %. Median alder hos dem som døde, var 81 år (71–88 år).

Fortolkning. Intensiv medisinsk behandling så lenge pasientene er stabile kombinert med perkutan drenasje/skylling hos pasienter med infiserte nekroser/væskeansamlinger synes å gi like bra resultater som åpen kirurgi med nekrosektomi. Tidspunktet for når inngrepet utføres er viktig.

Akutt pankreatitt er en relativt hyppig lidelse med økende innsidens (1). Innsidensen angis i USA til å være 27 per 100 000 i aldersgruppen 15–44 år og hele 50 per 100 000 hos pasienter over 65 år (2). Den initiale diagnose angis å være korrekt bare i ca. 49 % av tilfellene (3), og ved fatal hemoragisk pankreatitt er riktig diagnose basert på autopsi angitt å være bare 40 %.

Det kliniske spektret ved akutt pankreatitt varierer fra milde selvbegrensende symptomer til fulminant, raskt dødelig sykdom. Det er derfor viktig tidlig i forløpet å kunne diagnostisere hvilke pasienter som vil utvikle alvorlig sykdom. Disse skal primært ha in-

Tormod Bjerkeset
tormod.bjerkeset@innherred-sykehus.no
Tom-Harald Edna
Knut Skreden
Hanne Tøndel*
Kirurgisk avdeling
Sykehuset Levanger
7600 Levanger

* Nåværende adresse:
Langes gate 20 B
2609 Lillehammer

Bjerkeset T, Edna T-H, Skreden K, Tøndel H.

Acute pancreatitis.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1180–3.

Background. The role of surgery in the treatment of acute pancreatitis is still unclear. The aim of this study was to evaluate and compare our results with different treatment strategies described in the literature.

Material and methods. From 1980 to 1998, 376 patients, 195 women and 181 men, median age of 62.5 years (15–96 years) with acute pancreatitis were treated in our hospital. The classification of the pancreatitis was based on Ranson signs (more than four defined as serious). Patients with septic necrosis/abscesses were treated with percutaneous drainage and irrigation.

Results. The disease was caused by gallstone in 58 %, ethyl in 13 %, unknown cause in 14 %, and miscellaneous in 15 %. In 50 patients (13 %) the pancreatitis was serious. Ten patients (2.6 %) died in hospital. Among all patients with serious/haemorrhagic pancreatitis the mortality was 18 %.

Interpretation. Intensive supportive care and broad spectrum antibiotics combined with percutaneous drainage and irrigation of infected intraabdominal content in haemorrhagic pancreatitis seem to give the same results as open surgery.

intensiv medisinsk behandling inklusive bredspektret antibiotika for å redusere komplikasjoner og dødelighet (4). Mortaliteten ved sykdommen generelt angis å variere mellom 2 % og 50 % (5, 6). Når det gjelder konservativ eller kirurgisk behandling av alvorlig sykdom, har dette vært et diskusjonstema i årtier. Etter en periode med aggressiv holdning til inngrep med pancreasreseksjoner og multiple nekrosektomier er det nå en tendens til å være mer avventende. Tidlig kirurgi har vist dårlige resultater, med høy mortalitet og morbiditet, i forhold til operasjon senere i forløpet (7–9). Bare infiserte nekroser/væskekolleksjoner og abscesser nødvendiggjør kirurgi, og tidspunkt for inngrepet viktig. Vi har hatt en konservativ hold-

ning og behandlet pasienter primært med ikke-kirurgiske metoder og vil i dette arbeidet sammenlikne våre funn med det som rapporteres i litteraturen.

Materiale og metode

I perioden 1980–98 ble det ved vårt sykehus registrert 376 pasienter med akutt pankreatitt, 195 kvinner og 181 menn, med median alder 62,5 år (15–96 år). Alle journalene til pasienter med diagnosen ble gjennomgått retrospektivt. Diagnosen ble basert på kliniske funn, anamnese, biokjemiske prøver, ultralydundersøkelse og i den senere tid også kontrastcomputertomografi (CT). Av biokjemiske prøver ble det tatt serum-amylase, bilirubin, ASAT, ALAT, LH, alkalisk fosfatase, kalsium, leukocytter, serum-glukose, hematokrit, kreatinin og karbamid.

Forhøyet serum-amylase i fravær av andre lidelser som kan gi økning, var basis for diagnosen. Median serum-amylaseverdi var 1991 (26–20 000), og 98 % av pasientene hadde patologiske verdier. 320 pasienter (85 %) hadde verdier over 800, hvilket er tre ganger øvre normalverdi ved vårt laboratorium, og hos disse var amylaseverdien hovedbasis for diagnosen. Hos de resterende 56 pasienter med amylaseverdier < 800 ble diagnosen stilt ved CT eller kontrast-CT hos 21, ved ultralydundersøkelse hos ti, 13 ble verifisert under operasjon for akutt kolecystitt, fire pga. amylasesignering, feber og abdominalsmerter etter endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi (ERCP). Hos to personer som var døde ved innkomst ble diagnosen stilt ved autopsi. De resterende seks pasienter hadde tidligere vært innlagt en eller flere ganger for alkoholutløst pankreatitt.

Samtidig påvisning av gallestein ble tolket som steinutløst årsak. Hvis stein ikke ble påvist og pasienten hadde et kjent høyt alkoholforbruk/misbruk, ble alkohol antatt å være årsaken. Hvis ingen av disse kriterier var til stede, ble det tatt biokjemiske prøver med henblikk på eventuell metabolsk lidelse som utløsende årsak. Medikamentell årsak ble antatt hvis ingen andre kjente årsaker forelå og pasienten brukte medikamenter som kan gi pankreatitt.

For vurdering av alvorlighetsgrad har vi benyttet oss av Ransons tegn (10–14) i løpet av de første 48 timer etter innleggelsen, sammenholdt med det kliniske forløp og i senere tid kontrast-CT. Flere enn fire positive Ransons tegn ble betraktet som alvorlig pankreatitt.

Pasientene ble primært behandlet med nasogastrisk sonde, intravenøs væsketilførsel og smertestillende medikamenter etter behov. 207 pasienter (55 %), hovedsakelig eldre mennesker med steinrelatert sykdom, fikk primært antibiotika. Av disse fikk 131 (63 %) doksyklin, 23 (11 %) fikk metronidazol/cefuroksim, 17 (8 %) metronidazol/gentamicin/penicillin, 18 (8 %) imipenem og 17 (8 %) andre kombinasjoner. De fleste pa-

Tabell 1 Årsak til akutt pankreatitt hos 376 pasienter

Årsak	Antall (%)
Gallestein	218 (58)
Etyl	48 (13)
Medikament	15 (4)
ERCP	10 (3)
Hyperlipidemi	9 (4)
Hyperparatyroidisme	4 (1)
Annet	21 (6)
Ukjent	51 (14)

Tabell 2 «Andre årsaker» til akutt pankreatitt

Årsak	Antall
Pancreascancer	3
Duodenaldivertikkel	3
Virusinfeksjon	3
Striktur i galle-pancreasgang	3
Pancreas divisum	1
Postoperativt	4
Kalk i galleblæreveg	2
Traumatisk	1
Galleblærepolypp	1

Tabell 3 Komplikasjoner hos 50 pasienter med alvorlig/hemoragisk pankreatitt

Komplikasjon	Antall
Infisert nekrose/abscess	13
Pseudocyste	14
Multiorgansvikt	11
Steril nekrose	10
Sepsis	9
Blødning	2

Tabell 4 Type bakterier i punktat fra bukhuken hos pasienter med infisert nekrose (N = 13)

Type	Antall
E coli	5
E coli + bacteroides fragilis	1
Bacteroides species	1
Gule stafylokokker	3
B-hemolytiske streptokokker + hvite stafylokokker	1
Hvite stafylokokker	1
Candida albicans + koagulase-negative stafylokokker	1

sientene fikk 2000 ml glukose 5 % tilsatt 12,5 IE hurtigvirkende insulin/l for å redusere behovet for analgetika (15, 16). Pasienter med alvorlig sykdom ble for det meste observert i intensivavdelingen med total parenteral ernæring. Peroral ernæring ble tillatt etter normalisering av amylaseverdiene.

Resultater

Gallestein var årsaken hos 218 pasienter (58 %), etyl hos 48 (13 %), medikamenter hos 15 (4 %), komplikasjoner etter endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi hos ti (2,7 %), hyperlipidemi hos ni (2,4 %) og hyperparatyroidisme hos fire (1 %), mens årsaken var ukjent hos 51 (14 %) (tab 1). Andre årsaker til pankreatitt hos 21 pasienter er vist i tabell 2. Symptomvarighet før innleggelse var median ett døgn (0,1–28 døgn). Årlig insidens i forekomsten av akutt pankreatitt blant den voksne befolkning i vårt nedslagsområde var 30 per 100 000 i perioden, stigende fra 26 per 100 000 i første tiårsperiode til 33 per 100 000 i siste periode (fig 1).

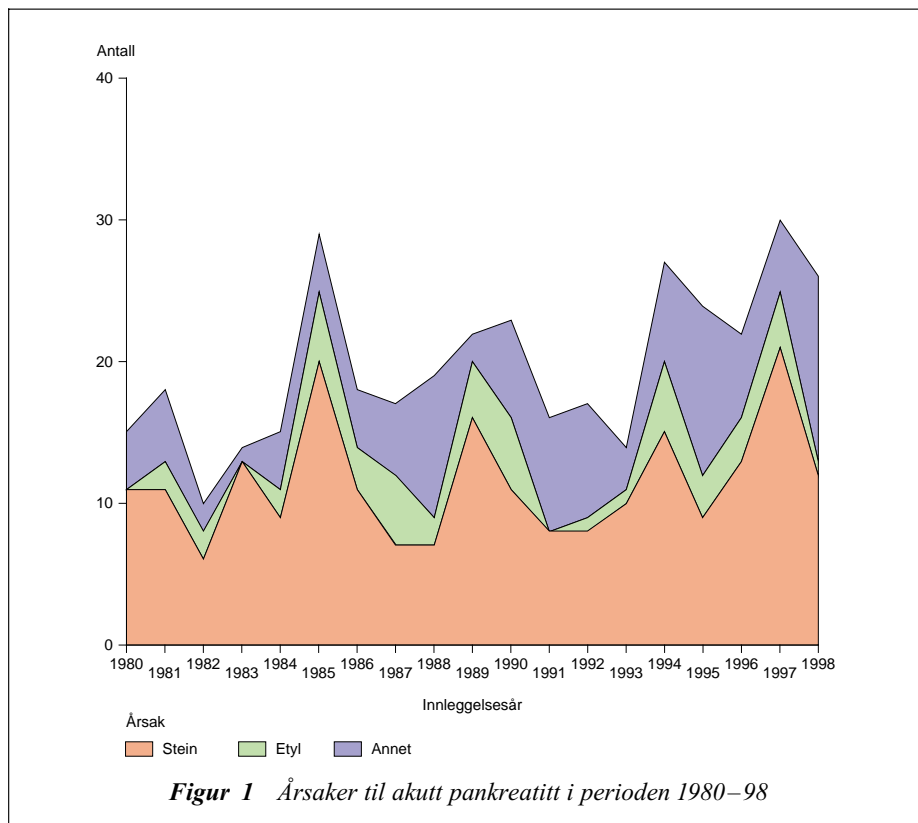
Pankreatitten ble vurdert som alvorlig hos 50 pasienter (13 %) og som lett/ødematøs hos 326 (87 %). 39 pasienter hadde samtidig akutt kolecystitt og ti hadde kolangitt. Komplikasjoner hos pasienter med alvorlig pankreatitt er vist i tabell 3. Type bakterier dyrket fra intraabdominalt innhold hos pasienter med infisert nekrose er vist i tabell 4. Totalt døde ti pasienter (2,6 %) av sin sykdom. To var døde ved innkomst. To døde av andre årsaker enn pankreatitt. Mortaliteten blant pasienter med alvorlig/hemoragisk forløp som var i live ved innkomst var 18 %. Median alder på de som døde var 81 år (71–88 år). Det var ingen signifikant sammenheng mellom årsaken til pankreatitt og mortalitet. Av akutte prosedyrer på vital indikasjon ble det innen 12 timer utført papillotomi hos 12 pasienter og åpen koledokolitomi hos to.

Drenasje med skylning av abscesser/infiserte nekroses ble utført hos 19 pasienter, tre av disse ble drenert ved åpen operasjon, resten perkutant. Ytterligere tre ble drenert til ventrikkel. Av dem som ble behandlet med drenasje og skylning, døde to (10 %) (tab 5). Det ble ikke utført åpen nekrosectomi hos noen pasienter. Av de 31 pasientene med hemoragisk pankreatitt som ble behandlet konservativt døde åtte (26 %) av multiorgansvikt i løpet av første uke.

Median liggetid i sykehuset var åtte døgn (0–209 døgn).

Diskusjon

I vårt nedslagsfelt er gallestein fortsatt den hyppigste årsak til akutt pankreatitt (58 %), mens alkohol som utløsende årsak bare gjelder 13 % av tilfellene. I registreringsperioden 1980–98 har man sett en økende insidens, hvilket stemmer overens med materialer fra andre land (1, 2, 5). I vårt materiale er «ukjent årsak» til pankreatitt delvis an-



Figur 1 Årsaker til akutt pankreatitt i perioden 1980–98

svarlig for økningen, mens den relative andel steinutløste tilfeller synes å ha gått ned. Dette er sannsynligvis misvisende, da man antar at avgått gallestein representerer 50 % av såkalt ukjent årsak (professor Gregory B. Haber, symposium UEGW Brussel 2000). Pga. økt endoskopisk aktivitet i siste periode har iatrogen årsak økt fra 0,6 % til 4,5 %. Medikamentutløste anfall har økt fra 2,8 % til 5,0 %.

Lett pankreatitt trenger vanligvis ingen spesialisert behandling, da de fleste er selvbegrensende og kirurgi er nødvendig bare for å fjerne den utløsende årsak for å forhindre residiv. Ingen pasienter i denne grup-

pen døde av pankreatitt. Pasienter med alvorlig/hemoragisk pankreatitt er det meget viktig å identifisere så tidlig som mulig etter symptomdebut for straks å kunne starte intensiv medisinsk behandling, inklusive behandling med bredspektrert antibiotika. Man kan da forhindre tidlig multiorgansvikt og redusere utvikling av intraabdominal infeksjon. 50 pasienter (13 %) i vårt materiale utviklet denne alvorlige formen. I litteraturen er forekomsten angitt til 10–42 % (7, 14, 17, 18). Videre vil 15–35 % av disse pasientene utvikle infiserte nekroser (6, 7, 19, 20), noe som bekreftes i vårt materiale. Metaanalyser av prospektive randomiserte studier viser at

primær bruk av antibiotika (imipenem) ved alvorlig pankreatitt reduserer både mortalitet og morbiditet (21, 22). I vårt materiale ble det, særlig i første tiårsperiode, gitt primært antibiotika til eldre pasienter med steinrelatert sykdom selv ved lett pankreatitt. Rasjonalet bak det var at tidligere undersøkelser hadde vist at hos gallesteinspasienter over 50 år hvor det forelå stein i de dype galleganger eller pasienten hadde vært eller var ikterisk, var gallen bakterieholdig i over 80 % av tilfellene (23, 24). Så vidt vi vet er det imidlertid ikke vitenskapelig bevist at primært antibiotika ved lett pankreatitt bedrer prognosen, og dette kan derfor ikke anbefales som rutinebehandling.

Hvis det systemiske inflammatoriske responsyndromet vedvarer og pasientens tilstand forverres, bør man gjøre finnålsaspirasjon (7) for bakteriologisk undersøkelse. Ved positiv kultur som tyder på infiserte nekroser/væskesamlinger er det nødvendig med kirurgisk intervensjon (7, 9, 17–20), men tidspunktet for inngrepet er viktig. Kirurgi i løpet av første uke medfører en mortalitet på opptil 80 % (25, 26), hos pasienter operert senere ble mortaliteten redusert til 15–20 %. Primær intensiv medisinsk behandling inklusive antibiotika kan utsette behovet for kirurgisk intervensjon hos de fleste pasienter til 3. eller 4. uke. På dette tidspunktet er nekrosene oppbløtt og lar seg lettere fjerne kirurgisk (20), og perkutan drenasje med skylning kan være adekvat behandling.

Ved negativt finnålsaspirat må man fortsette med konservativ behandling. Hvis tilstanden ikke bedrer seg, gjentas aspirasjonen en uke senere. Operasjon av pasienter med ikke-infiserte nekroser øker mortaliteten, og disse pasientene bør behandles konservativt (17, 18, 25). Tre pasienter i vårt materiale uten påvist oppvekst i finnålsaspirat fikk utført perkutan drenasje med skylning pga. et stormende klinisk forløp. Ingen av disse pasientene døde.

Mortaliteten i vårt materiale – 2,6 % i totalmaterialet, 18 % totalt ved hemoragisk pankreatitt og 10 % ved infiserte nekroser behandlet med drenasje og skylning – ligger godt innenfor det som angis i større internasjonale materialer (6, 7, 14, 18, 19). Av de 31 pasientene med hemoragisk pankreatitt som ble behandlet konservativt, døde åtte (26 %). Dette var svært gamle og ekstremt dårlige pasienter med Ransons tegn på 6 (5–8), og sju av disse døde av multiorgansvikt i løpet av første uke. Disse pasientene har ifølge litteraturen en ekstremt høy mortalitet (27), og det er lite sannsynlig at noen form for kirurgisk intervensjon ville ha bedret prognosen. Her er det vel heller den medisinske behandlingen, da bl.a. bare 48 % hadde fått adekvat primær antibiotikabehandling, som kunne vært bedre.

I et finsk materiale fra universitetet i Turku fra perioden 1971–95 (5) synes mortaliteten å ha gått ned etter at man sluttet med pan-

Tabell 5 Karakteristika for pasienter med alvorlig forløp relatert til behandling (N = 50)

Karakteristika	Drenasje n = 19	Ikke drenasje n = 31
Alder (år) median (spredning)	66 (22–86)	71 (19–92)
Ransons tegn	5	5
Kolangitt	2	3
Steril nekrose	3	7
Infisert nekrose	12	1
Multiorgansvikt	1	10
Pseudocyste	9	5
Blødning	1	1
Primært antibiotika	13	15
Liggedager (spredning)	36 (11–209)	16 (0–105)
Død	2 (10 %)	8 (26 %)

creasreseksjoner og gikk over til mindre inn-
grep med nekrosektomier og peritoneal
lavage. Hovedårsaken til reduksjonen var
imidlertid at pasientene med alvorlig hemo-
ragisk pankreatitt ble behandlet i intensivav-
deling.

Konklusjon

Det var økende innsidens av akutt pankrea-
titt i løpet av perioden. Intensiv medisinsk
behandling inklusive primært bredspektr
antibiotika er hjørnesteinen i behandlingen
av alvorlig akutt pankreatitt. Avventende
holdning før kirurgisk intervensjon er viktig.
Ved behov for intervensjon (infiserte væske-
kolleksjoner/abscesser) synes perkutan dre-
nasje med skylning å være et godt alternativ.

Litteratur

1. Worning HJ. Acute intestinal (edematous) pancreatitis in Denmark. I: Bradley EL, red. Acute pancreatitis. Diagnosis and therapy. New York: Raven, 1994: 265–9.
2. Go VLW. Etiology of pancreatitis in the United States. I: Bradley EL, red. Acute pancreatitis. Diagnosis and therapy. New York: Raven, 1994: 235–9.
3. Wilson C, Imrie CW. Deaths from acute pancreatitis: why do we miss the diagnosis so frequently? *Int J Pancreatol* 1988; 3: 273–6.
4. Ranson JHC. Diagnostic standards for acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21: 136–42.
5. Grønroos JM, Nylamo EI. Mortality in acute pancreatitis in Turku University Central Hospital. *Hepato Gastroenterology* 1999; 46: 2572–4.
6. Tunnemann J, Easterbrook JR, Firth J, Wedgewood KR. Management of acute pancreatitis; a comparative audit of clinical practice against the recommendations of the british society of gastroenterology. *Br J Surg* 2000; 87: 362–73.
7. Kalfarentzos FE, Kehagias J, Kakkos SK, Petas T, Kokkinis K, Gogos CA et al. Treatment of patients with severe acute necrotizing pancreatitis based on prospective evaluation. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 3249–56.
8. Tsiotos GG, Sarr MG. Management of fluid collections and necrosis in acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 1999; 1: 139–44.
9. Test W, Lorenzi M, Poggialini M, De Martino A, Coratti A, Spagnulo M et al. Severe acute pancreatitis. Clinical, diagnostic, and therapeutic features. *Minerva Chir* 2000; 55: 221–5.
10. Ranson JHC. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 633–8.
11. Ranson JHC, Pasternack BS. Statistic methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. *J Surg Res* 1977; 22: 79–91.
12. Teerenhovi O, Nordback I, Isolaauri J. Ranson signs and necrosis of the pancreas in acute necrotizing pancreatitis. *Acta Chir Scand* 1988; 154: 385–8.
13. Williams M, Simms HH. Prognostic usefulness of scoring systems in critically ill patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 1999; 27: 901–7.
14. Brisinda G, Maria G, Ferrante A, Civello IM. Evaluation of prognostic factors in patients with acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1990–7.
15. Svensson LO. Role of intravenously infused insulin in treatment of acute pancreatitis. A double-blind study. *Scand J Gastroent* 1975; 10: 487–90.
16. Hallberg D, Theve O. Observations during treatment of acute pancreatitis with insulin and glucose infusion. *Acta Chir Scand* 1974; 140: 138–42.
17. Buchler MW, Gloor B, Muller CA, Friess H,

Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 2000; 235: 619–26.

18. Appelros S, Lindgren S, Borgström A. Short and long term outcome of severe acute pancreatitis. *Eur J Surg* 2001; 167: 281–6.
19. Gloor B, Uhl W, Buchler MW. Changing concepts in the surgical management of acute pancreatitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999; 13: 305–15.
20. Gloor B, Uhl W, Buchler MW. The role of surgery in the management of acute pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 (suppl D): 136–40.
21. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001; 22: 28–31.
22. Goulub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 496–503.
23. Bjerkeset T, Stangeland L, Andersen K. Profylaktisk antibiotikabehandling ved galleveiskirurgi. En retrospektiv studie av bakteriologiske undersøkelser av gallen hos 140 galleopererte pasienter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1979; 99: 532–4.
24. Nielsen ML, Justesen T. Anaerobic and aerobic bacteriological studies in biliary tract disease. *Scand J Gastroent* 1976; 11: 437–46.
25. Poves I, Fabregat J, Biondo S, Jorba R, Borobia FG, Llado L et al. Results of treatment of severe acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92: 586–94.
26. Clerico D, Valente M, Cardona R, Landra M, Segre D, Quaranta L et al. Hemorrhagic necrotic acute pancreatitis: analysis of our case series in the light of the most recent diagnostic and therapeutic criteria. *Minerva Chir* 1994; 49: 1051–4.
27. Lowham A, Lavelle J, Leese T. Mortality from acute pancreatitis. Late septic deaths can be avoided but some early deaths still occur. *Int J Pancreatol* 1999; 14: 103–6.

○