Kirurgiske senfølger samt medicinske og psykiske følger

– Efter behandling af pancreas cancer

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
1. november 2022 (DPCG)
Administrativ godkendelse
4. marts 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 30. november 2024

INDEKSERING
Kirurgiske, medicinske, psykiske, senfølger, pancreas cancer

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Eksokrin Pancreasinsufficiens 2
Endokrin insufficiens 2
Motilitetsforstyrrelser 2
Mangeltilstande og diæt ved pancreasinsufficiens 2
Smertebehandling 2
Postoperative psykiske symptomer hos patienter og deres pårørende 3
Langtidsopfølgning 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 5
Eksokrin Pancreasinsufficiens 5
Endokrin insufficiens 8
Motilitetsforstyrrelser 9
Mangeltilstande og diæt ved pancreasinsufficiens 11
Smertebehandling 14
Postoperative psykiske symptomer hos patienter og deres pårørende 16
Langtidsopfølgning 18
4. Referencer 20
5. Metode 24
6. Monitorering 25
7. Bilag 26
8. Om denne kliniske retningslinje 28

1. Anbefalinger (Quick guide)

Eksokrin Pancreasinsufficiens

1. **Eksokrin pancreas insufficiens hyppigt forekommende og behandles symptomatisk uden forudgående test (A)**

2. **Den anbefalede PPI- dosering ved pankreatikoduodenektomi og total pankreatektomi er omeprazol 40 mg x 2 (B)**

Endokrin insufficiens

3. **Efter total pancreatektomi svarer behandlingen af insulinmangel til behandlingen af type 1 diabetes (A)**

4. **Det første år efter total pancreatektomi er der en høj risiko for alvorlige insulintilfælde som følge af nedsat fødeindtagelse (A)**

Motilitetsforstyrrelser

5. **Dumping og ændret intestinal transittid skal adskilles fra sekundære symptomer som følge af malabsorption (A)**

Mangeltilstande og diæt ved pancreasinsufficiens

6. **Patienter, der har gennemgået større pancreasresektioner, er en ernæringsmæssig kompleks gruppe (A)**

7. **Tidlig inddragelse af diætister med speciale i ernæring af patienter med pancreaslidelser er vigtig (D)**

Smertebehandling

8. **Behandling af persisterende smerter efter pancreasresektion er multimodal og en specialistopgave (A)**

9. **Ved persisterende abdominalsmerter bør patienten udredes for recidiv (B)**

Postoperative psykiske symptomer hos patienter og deres pårørende

10. **At sundhedspersonalet gennem behandlingsforløbet vurderer de psykiske konsekvenser af træthed, smerter, gastrointestinale symptomer, søvnløshed, angst og depression (B)**

11. **At sundhedspersonalet giver patienten og dennes pårørende information og støtte til at håndtere konsekvenserne af diagnosen samt de medfølgende fysiske og psykiske symptomer i deres liv og daglige aktiviteter. Dette skal gøres vedvarende, være relevant og konform i forhold til patient og pårørendes tilstand samt behov (B)**

12. **At patienten og dennes pårørende tilbydes palliativ behandling/supportive care hurtigst muligt i behandlingsforløbet med henblik på at minimere fysiske og psykiske symptomer og øge livskvaliteten (Anbefaling B)**

Langtidsopfølgning

13. **Regelmæssig kontrol af CA 19-9, hemoglobin, B12-vitamin, fasteglucose og HBA1c (D)**

14. **Der er ikke evidens for effekten af radiologisk kontrol, men CT skanning bør udføres med lav tærskel (C)**

15. **Påvisning af isoleret lokalrecidiv kan have betydning for den videre behandling. Som led i opfølgning kan der derfor tilbydes CT skanning efter 6 og 12 måneder (D)**

2. Introduktion

Senfølger hos patienter efter kirurgisk behandling af pancreascancer

Kirurgiske senfølger
Ud over de akutte kirurgiske komplikationer (anastomoselækager, blødning, ileus) kan der optræde kirurgiske senfølger, hvoraf de hyppigste omfatter stenose af de anlagte anastomoser. Stenose af hepaticojejunostomien viser sig ved recidiverende tilfælde af cholangitis, hvorimod icterus må give mistanke om cancerrecidiv. Stenose af pancreaticojejunostomien kan ses, hvis der er udført anastomose mellem ductus pancreaticus major og tarm fremfor en invagineret anastomose. Stenosen viser sig ved tiltagende malabsorption. Det er uafklaret, hvor hyppigt stenoser optræder, da flertallet af patienterne i forvejen er i substitutionsbehandling med pancreasenzymer. Stenose af gastrojejunostomien er sjælden og ses ved recidiverende ulcerationer af stoma eller ved cancerrecidiv. Hvis der optræder stenoser på anastomoser, bør patienten henvises til den afdeling, der har foretaget den primære operation. Der henvises i øvrigt til kapitlet om kirurgisk behandling af tumorer i pancreas og duodenum.

Medicinske følger
De medicinske følger til pancreaskirurgi er de hyppigst forekommende og omfatter eksokrin og endokrin pancreasinsufficiens, samt gastrointestinal dysmotilitet. Behandlingen af medicinske følger til pancreaskirurgi hviler i en del tilfælde på et relativt svagt evidensgrundlag. Her må man ofte følge anbefalingerne ved medicinske pancreassygdomme, hvor patogenesen ganske vist er anderledes, men patofysiologien er sammenlignelig.

Formål
Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe
Denne retningslinje vedrører kirurgisk behandling af patienter med cancer pancreatis.

Målgruppe for brug af retningslinjen
Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Eksokrin Pancreasinsufficiens

1. **Eksokrin pancreas insufficiens hyppigt forekommende og behandles symptomatisk uden forudgående test (A)**

2. **Den anbefalede PPI- dosering ved pankreatikoduodenektomi og total pankreatektomi er omeprazol 40 mg x 2 (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Eksokrin pancreasinsufficiens omfatter nedsat eller ophørt sekretion af enzymer og bikarbonat. Eksokrin pancreasinsufficiens efter pancreaskirurgi viser sig primært ved malabsorption og svarer på mange måder til, hvad man ser ved medicinske pancreassygdomme (1). En nylig metaanalyse viste at gennemsnitlig 73% af patienter opereret for pancreascancer havde eksokrin pancreasinsufficiens (2). Malabsorption efter pankreasoperationer forekommer hos alle total pankreatektomerede patienter og hos ca. 60% af patienter efter pancreaticoduodenektomi. Malabsorption efter distal pankreatektomi varierer afhængigt af resektatets størrelse, hvis hele corpus er reseceret, ses malabsorption hos op til 30% af patienterne. Desuden kan der ses malabsorption hos ikke-opererede patienter med tumorer, hyppigst adenocarcinomer, der aflukker gangsystemet tæt ved papilla vateri (3-7). Malabsorption kan også ses ved bakteriel overvækst i tyndtarmen og ved forøget intestinal transittid.

Pancreatogen malabsorption

Den primære årsag til malabsorption efter pankreasresektion skyldes eksokrin insufficiens (8, 9). Det drejer sig primært om insufficient absorption af fedt og fedtopløselige vitaminer (A,D,E og K vitamin). Manglen på amylase og proteolytiske enzymer opvejes til en vis grad af andre enzymer i tarmmucosa, hvorimod gastriske lipaser ikke er tilstrækkelige til at modvirke malabsorption af fedt. Malabsorption af fedt viser sig forskelligt og afhænger af graden af eksokrin insufficiens og fødeindtag. I de lette former optræder borborygmi og flatulens samt kolikagtige smerter, der kan give differentialdiagnostiske problemer. Ved mere udtalt insufficiens ses tiltagende voluminøse, grålige, ildelugtende afføringer og mest udtalt postprandiale diaréer med synligt fedt. Fedtholdig afføring, steatoré, defineres som indhold af mere end 7 gram fæcesfedt per døgn (21 mmol alifatisk carboxylat). Symptomer på steatoré optræder almindeligvis først, når fedtudskillelsen er større end 15 gram per døgn svarende til en reduktion på 80 – 90% af det fungerende eksokrine væv.

Diagnosen af eksokrin pankreasinsufficiens

Guldstandarden er måltidstest (Lundh test) med aspiration af duodenalindhold. Denne undersøgelse anvendes kun sjældent og kan ikke anvendes hos patienter, der har fået udført pancreaticoduodenektomi eller pankreaticoduodenektomi. Fæcesfedtmåling over tre døgn på fedtfikseret diæt (100 gram/døgn) er besværlig og anvendes sjældent, hvorimod 13C - breath test anvendes på enkelte gastroenterologiske afdelinger. Måling af elastase i fæces (FE) er den mest almindelige screeningundersøgelse, og kan udføres uden for specialafdelinger og i almen praksis, men egner sig kun til at diagnosticere moderat til svær eksokrin

insufficiens. En FE værdi på < 200 µg/g fæces tyder på moderat pancreasinsufficiens, mens < 100 µg/g fæces er tegn på alvorlig nedsat eksokrin funktion. Sensitiviteten på FE måling ligger mellem 63-100% ved moderat insufficiens og 82-100% ved alvorlig insufficiens med en specificitet på 93% (10).
Hos patienter med pancreascancer og patienter, der er pancreasopererede, er fæcesanalyser almindeligvis ikke indiceret, i stedet doseres pancreasenzymer ud fra symptomatologien. Hvis behandlingen på trods af store enzymdoser og indtryk af god patientcompliance fortsat er insufficient, bør patienten henvises til en gastroenterologisk afdeling med henblik på at udelukke andre årsager til malabsorption, der kan være demaskeret efter pankreasoperation (glutenenteropati, laktoseintollerans etc.). Men ofte drejer det sig om at bibringe patienten forståelse for behandlingen og den rette anvendelse af enzymsubstitutionen.

Behandlingen af eksokrin insufficiens
Behandlingen omfatter primært enzymsubstitution, vitamin- og calciumtilskud (11, 12). Behandlingen afhænger af fødeemner og spisevaner. I Østasien, hvor kosten er fedtfattig, er behovet for substitutionsbehandling mindre end i Europa og Nordamerika (13).
I Danmark er en blanding af diætetiske anbefalinger og pancreasenzymer den hyppigste behandling. Dette i modsætning til andre lande, hvor man kun anbefaler diæt, hvis enzymbehandlingen ikke er tilstrækkelig. Hvordan man vælger at vægte enzymsubstitution versus diæt må afgøres i samtale med patienten.
Hos yngre patienter med postoperativ malabsorption kan man i nogle tilfælde se en vis bedring i den intestinale absorption, men almindeligvis vil postoperativ malabsorption være blivende. Efter 60-års alderen og hos patienter med diabetes ses en fysiologisk tiltagende nedsat eksokrin pancreasfunktion, og her kan man ikke forvente en bedring af den intestinale absorption over tid efter pancreasresektion.

Enzymsubstitution
Substitutionbehandlingen efter pancreaskirurgi minder på mange måder om behandlingen af patienter med malabsorption som følge af kronisk pancreatitis eller andre medicinske pancreaslidelser. Enzymerne indtages ved begyndelsen og under måltidet. Dosis afhænger af den tilbageværende eksokrine funktion, måltidets størrelse og fedtindhold og justeres i forhold til afføringens udseende, flatulens og vægttab. Patienten bør informeres om, at enzymerne kun virker under måltidet og ikke har langtidseffekt. Patienter, der også er i behandling med insulin, skal informeres om sammenhængen mellem blodsukker og malabsorption, og at god blodsukkerregulation forudsætter afføringskontrol.
Til hovedmåltidet gives typisk 1-2 kapsler af 25.000 IE ved måltidets start og tilsvarende i midten af måltidet og eventuelt til sidst (1-2-1 eller 2-2-2 regime). Til mellemmåltider kan dosis halveres. Højere doser end de anførte kan være indiceret (12). Hos voksne er der almindeligvis ikke nogen øvre dosisgrænse. Hvis måltidsdosis overstiger, hvad der normalt indtages til et hovedmåltid (> 150.000 IE, eller 10.000 IE/kg/dag) uden symptomlindring, bør andre årsager til malabsorption undersøges. Højt fiberindtag i kosten (> 25 g/dag) kan binde enzymerne og nedsætte absorptionen. Samtidig indtagelse af protonpumpe inhibitorer (PPI) er ikke indiceret ved indtagelse af enzymer i kapsel, da formuleringen er syrestabil. Nogle patienter har ”postcibal asynkroni”, hvor motilitetsændringer og ændringer i refleksogene og hormonale forhold gør at enzymerne ikke blandes med føden i optimalt forhold. Behandlingen er at bryde enzymkapslerne og blande dem med maden i refrakte doser efter anvisning af diætist. Behandling med pancreasenzymer er i vid udtrækning bivirkningsfri, men der kan ses kvalme, opkast og obstipation især ved anvendelse af store doser.

Hos malnutrierede patienter, hvor der er behov for øget indtag af fedt og proteiner, bør dette gennemføres under kyndig diætetisk vejledning for at undgå svær diarré og dehydrering (13).
Hos patienter, der ikke kan synke tabletter, eller udover pancreasoperation også er total gastrektomeret eller har ernæringssonde, kan enzymkapslerne åbnes og indholdet opslemmes i sure væsker (appelsin- eller æblejuice og surmælksprodukter).
Ved malabsorption giver Lægemiddelstyrelsen enkelttilskud til pancreasenzymer under forudgående dokumentation for pancreatogen malabsorption (fækal elastase test eller forhøjet fæcesfedt). Styrelsen kræver dog almindeligvis ikke dokumentation hos patienter, der har pancreascancer uanset operation, og hos patienter, der er total pancreatectomerede.
De eksisterende formuleringer af pancreasenzymer til behandling af pancreasinsufficiens er udviklet fra svin. Både muslimske og jødiske gejstlige har godkendt anvendelsen, da der ikke findes noget alternativ.

Nedsat eller ophørt bikarbonat sekretion
Bikarbonat secerneres fra de duktale epitelceller i pancreas og de Brunnerske kirtler i duodenum. Ved delvis eller total fjernelse af bikarbonatsekretionen er der behov for behandling med proton pumpe inhibitorer (PPI). Der er kun indirekte evidens for anbefalingen, men det er velkendt fra patienter med gastrinomer, hvor syresekretionen overstiger den titrerbare basesekretion og medfører gastrointestinale sår og risiko for dødelig blødning. Den anbefalede PPI- dosering ved pankreatikoduodenektomi og total pankreatektomi er omeprazol 40 mg x 2.

Intestinal bakteriel overvækst
Den normale tarmflora kan ændre sig ved nedsat eksokrin pancreassekretion og ændret intestinal pH samt motilitet med fremkomst af patogener, der bla. metaboliserer galdesyrer og B12 vitamin (14, 15). Metabolisering af galdesyrer medfører malabsorption af lipider, D-vitamin og calcium og eventuelt kolegen diarré. Desuden ses abdominalsmerter pga. øget tarmluft, diaré, eventuelt steatoré, hvilket kan give differentialdiagnostiske problemer over for pankreatogen malabsorption. Diagnosen kan stilles ved breath test eller aspiration fra duodenum, men specificitet og sensitivitet af disse tests er relativt dårlige og ofte må diagnosen baseres på om behandling har effekt. Bakteriel overvækst kan forværres ved indtagelse af sukkerholdige fødeemner såsom frugt og mælkeprodukter. Behandlingen omfatter antibiotica (amoxicillin-clavulansyre, ciprofloxacin, trimetoprim rifaximin, metronidazol) og eventuelt diæt. Da patienter efter pancreaskirurgi bør indtage proteinrig kost, er det problematisk at begrænse indtagelse af mælkeprodukter.

Patientværdier og – præferencer
Ej anført.

Rationale
Ej anført.

Bemærkninger og overvejelser
Ej anført.

Endokrin insufficiens

3. Efter total pancreatektomi svarer behandlingen af insulinmangel til behandlingen af type 1 diabetes (A)

4. Det første år efter total pancreatektomi er der en høj risiko for alvorlige insulintilfælde som følge af nedsat fødeindtagelse (A)

Insulinmangel og diabetes

Skønt pancreas secernerer multiple endokrine peptider, er det kun insulinmanglen, der har klinisk betydning. De langerhanske øer med de insulinproducerende beta-celler er ikke ligeligt fordelt i pancreas. Omkring 40% er lokaliseret i cauda, 30% i corpus og 30% i caput pancreatis. Nedsat insulin produktion ses efter pancreaskirurgi og pancreatogen diabetes udvikles hos alle efter total pancreatectomi, hos op til 24% efter pancreaticoduodenectomi og ca. 40% efter distal pancreatectomi, afhængigt af resektatets størrelse (16).
Efter total pancreatectomi følger behandlingen af insulinmanglen på længere sigt generelt behandlingen som ved type 1 diabetes men afviger dog betydeligt de første 6-12 måneder efter operationen pga. nedsat fødeindtagelse, en høj risiko for alvorlige insulintilfælde og et meget lille insulinbehov med tendens til faldende blodsukre om natten. Udvikling af ketoacidose og hyperosmolært koma forekommer også.
Blodsukkermålet ligger mellem 7-11 mmol/l ved faste og 5-10 mmol/l før hovedmåltider. Blodsukkermåling anbefales mindst 4-5 gange i døgnet. Kontinuerlig glukosemonitorering bidrager formentlig til bedre at undgå alvorlig hypoglykæmi og målet er at mindst 50% af glukoseværdierne ligger indenfor 4-10 mmol/l og højst 1% under. Det svarer ofte til et gennemsnitligt glukoseniveau mellem 7 og 10 mmol/l. Ved persisterende blodsukker over 15 mmol/l (f.eks. i over 8 timer), anbefales måling af ketonstoffer mhp. at forebygge udvikling af ketoacidose.
Postoperativ diabetesbehandling efter total pankreatektomi indebærer sufficient kulhydratindtag, og det sikres bedst ved parenteral ernæring de første 4-10 dage postoperativt. Parenteral ernæring får blodsukkeret til at stige kraftigt, og det kan imødegås ved at tilsætte hurtigvirkende insulin til parenteral ernæring f.eks. 0,2 IE/gram kulhydrat (17), som efterfølgende titreres til, at et acceptabelt glukoseniveau opnås.
Umiddelbart efter operationen anbefales behandling med basal insulin for at sikre insulintilgængelighed døgnet rundt med f.eks. 0,2IE/kg i døgnet (17). Ved at anvende et præparat som insulin detemir (Levemir©), der er kendetegnet ved lav risiko for hypoglykæmi og en virkningsvarighed på ca. 14-24 timer, kan insulin initialt gives i 2 lige store doser i døgnet og specielt aftendosis kan individuelt titreres ned, hvis lave blodsukre opstår om natten.
Når der indtages kulhydrater i form af saft eller mad, er insulinbehovet ofte ca. 1 IE/20 gram kulhydrat, hvilket svarer til 2 IE til et hovedmåltid eller en proteindrik indeholdende 40 gram kulhydrat. Ud fra blodsukkermåling kan blodsukkerniveauet stabiliseres med ekstra kulhydratindtag eller supplerende insulin ved behov.
Supplerende insulin skal gives forsigtigt og generelt begrænses til før hovedmåltider. Initialt kan det forventes at een enhed supplerende insulin får blodsukkeret til at falde mindst 5 mmol/l. Egenomsorgen stimuleres ved at undervise patienterne i diabetesbehandling med fokus på vigtigheden af kulhydratindtag og sammenhæng mellem kulhydratindtag og insulindosering. I løbet af de første måneder bliver fødeindtaget mere stabilt, og insulinbehovet stiger individuelt.

Efter partiel pankreatektomi er reduktionen i insulinproduktionen afhængig af mængden af resterende pancreasvæv, og udvikling af pancreatogen diabetes kan i lette tilfælde ofte behandles som type 2 diabetes. Sufficient kulhydratindtag anbefales og forhøjede blodsukre postoperativt kan behandles individuelt med insulin. Det omfatter supplerende insulin ved høje blodsukre efter vanlige retningslinjer, eventuelt start af langsomt virkende insulin og i de sværeste tilfælde insulinbehandling som ved total pankreatektomi.
Den efterfølgende ambulante diabetesbehandling fokuserer på at undgå akutte komplikationer som alvorlig hypoglykæmi og ketoacidose. Sufficient kalorieindtag og et gennemsnitligt glukoseniveau under 10 mmol/l tilstræbes for at undgå vægttab. Seks til 12 måneder efter total pancreatectomi svinger blodsukkerniveauet ofte som ved type 1 diabetes (18) og formentlig mindre efter partiel pankreatektomi hvor insulin, orale antidiabetika og GLP1 analoger kan anvendes.
Følgesygdomme til nyopstået diabetes opstår generelt først efter mindst 5 års diabetesvarighed, og screening for følgesygdomme har derfor ikke en plads i det initiale forløb, men følger i øvrigt de generelle retningslinjer ved diabetes. Hyppigheden af sendiabetiske følger efter pancreaskirurgi kendes ikke, og skal ses i relation til den høje mortalitet grundet primærsygdommen.
Det er vigtigt at understrege, at god blodsukkerregulation efter pancreaskirurgi forudsætter, at en eventuelt eksisterende malabsorption er velbehandlet.

Patientværdier og – præferencer
Ej anført.

Rationale
Ej anført.

Bemærkninger og overvejelser
Ej anført.

Motilitetsforstyrrelser

5. Dumping og ændret intestinal transittid skal adskilles fra sekundære symptomer som følge af malabsorption (A)

Litteratur og evidensgennemgang
Motilitetsforstyrrelser omfatter gastroparese, dumping og ændret intestinal transittid. Gastroparese ses overvejende i den umiddelbart postoperative periode, ændring i den intestinale transittid og hurtig tarmpassage i de første postoperative måneder, hvorimod dumping kan optræde livslangt men ses relativt sjældent efter pancreaticoduodenectomi og total pancreatectomi (19).

Gastroparese
Gastroparese er defineret som postoperativ ventrikelretention, der varer længere end 4 dage. The International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) har arbitrært opdelt gastroparese i 3 grupper afhængig af varigheden (20). Gastroparese kan ses efter pancreaticoduodenectomi og total pancreatectomi.

Årsagen er multifaktoriel og skyldes beskadigelse af nerver og nedsat frisætning af motilitetsstimmulerende peptider. Desuden vil kirurgiske komplikationer kunne forlænge en gastroparese. Ud over aflastning med ventrikelsonde, væsketerapi og glucoseregulation kan prokinetica såsom metroklopamid, domperidon og erytromycin anvendes. Gastroparese varer sjældent mere end 3 uger, hvorimod nedsat ventrikeltømning ses hos mellem 10 til 20% 3 år fra operationen (21).

Dumping
Ved dumping forstås hurtig transport af føde fra ventriklen til tyndtarmen (19). Tilstanden ses hyppigst ved større ventrikelresektioner. Der skelnes mellem tidlig og sen dumping. Tidlig dumping, der optræder inden for 1 time, ses især efter indtagelse af højosmolære fødeemner (suppe, mælkeprodukter), der i tyndtarmen medfører et væsketræk over tarmvæggen til tarmlumen. Dette medfører frisætning af gastrointestinale peptider, herunder vasoaktivt intestinalt polypeptid (VIP) og aktivering af sympatikus. Symptomerne ved tidlig dumping er hypotension, svedudbrud, liggetrang, meteorisme og diaré. Sen dumping optræder efter 1 til 3 timer og skyldes ufordøjede glucoserester med frisætning af glucoseregulerende hormoner, herunder GLP-1, der medfører et øget insulinrespons og hypoglykæmi med neuroglykæmiske symptomer. Selvom der udføres ventrikelresektion i forbindelse med pancreaticoduodenectomi og total pancreatectomi, er dumping relativt sjældent forekommende efter disse operationer, hvilket kan skyldes, at det er en relativ mindre del af ventriklen der fjernes. Behandlingen er primært diæt (små fiberholdige måltider med højt proteinindhold, begrænse væskeindtagelse ved måltidet), desuden kan somatostatinanaloger forsøges.

Galdereflux
Galdereflux til ventriklen ses hos mere end 80% af patienterne, men inflammatoriske forandringer og kliniske symptomer er sjældne, hvilket formentlig er årsagen til, at entero-enterostomier (Braun anastomose) med bypass af galde og pancreassaft uden om ventriklen ikke har vundet almindelig indpas (22).

Ændret intestinal transittid
Ved ekstensiv pancreaskirurgi kan der ses hurtig intestinal transittid med postprandiel diaré (23). Tilstanden kan ses sammen med pancreatogen malabsorption. Baggrunden for den hurtige intestinale transittid er ikke afklaret, men beskadigelse af det enteriske nervesystem ved dissektioner omkring større arterier sammen med ændret frisætning af gastrointestinale peptider er formentlig en medvirkende årsag. Ved hurtig transittid kan der desuden ses nedsat galdesyreabsorption i terminale ileum med kolegen diarré (24). Tilstanden er vanligvis reversibel efter nogle måneder. Behandling med pancreasenzymer er sjældent tilstrækkeligt og i stedet kan obstipantia anvendes, såsom loperamid op til 24 mg daglig eller stærk kodeinsaft (8 mg/ml) op til 60 ml daglig. Nedsat galdesyreabsorption kan behandles med cholestyramin (Questran) pulver eller Cholestagel tabletter til hovedmåltiderne.

Patientværdier og – præferencer
Ej anført.

Rationale
Ej anført.

Bemærkninger og overvejelser
Ej anført.

Mangeltilstande og diæt ved pancreasinsufficiens

6. Patienter, der har gennemgået større pancreasresektioner, er en ernæringsmæssig kompleks gruppe (A)

7. Tidlig inddragelse af diætister med speciale i ernæring af patienter med pancreaslidelser er vigtig (D)

Litteratur og evidensgennemgang
Vitaminer og mineraler
Selvom der teoretisk kan ses mangeltilstande inden for alle lipidopløselige vitaminer, er det vanligvis kun D-vitaminmangel med nedsat calciumabsorption, der ses efter pankreaskirurgi (25). Hos patienter, der ikke i forvejen lider af osteoporose eller osteopeni, vil indtag af 20 mikrogram D-vitamin og 800 mg kalcium daglig være tilstrækkeligt under forudsætning af afføringskontrol. Der anbefales dog også tilskud af A og E vitamin. Vitaminbehovet kan vanligvis dækkes ved daglig indtagelse af en multivitamin tablet (aldersgruppen +50).
B12 vitaminmangel kan ses ved malabsorption som følge af kronisk pancreatitis (26). Efter pancreaticoduodenectomi og total pancreatectomi er der en teoretisk risiko for B12 vitaminmangel på grund af en utilstrækkelig frisætning af intrinsic faktor (IF) efter ventrikelresektion (27). Da kun en mindre del af ventriklen, der reseceres i forbindelse med standardoperationer for pancreascancer i caput, er mangel på IF sjælden. Derimod kan der ses nedsat fraspaltning af transcobalamin-1, der bindes til B12 vitamin i ventriklen og efterfølgende fraspaltes af pancreas proteaser i duodenum. Denne proces kan være hæmmet, hvorved B12 vitamin ikke kan bindes til IF og efterfølgende optages i terminale ileum. Desuden kan diaré som følge af malabsorption, hurtig intestinal transit eller bakteriel overvækst nedsætte B12 vitaminabsorptionen.
De hyppigste komplikationer til B12 vitaminmangel er megaloblastær anæmi og polyneuropati. Mens den første er relativt simpel at behandle, kommer den sidste som regel snigende og er irreversibel. Eftersom patienter efterhånden lever længe nok til at kunne opleve senfølger efter pankreaskirurgi, bør man indtil man har et bedre evidensgrundlag, overveje at måle B12 og metylmalonat i plasma med jævne mellemrum, f.eks. to gange årligt. Vedrørende andre mineraler end calcium og mikronæringsstoffer er der beskrevet zink og magnesiummangel, men incidensen er ukendt (28).

Vægtudvikling
Hos 60% af patienter med pancreascancer er der forud for diagnosetidspunktet observeret et vægttab på mere end 5% af den vanlige legemsvægtsvægt, og heraf har 15 % tabt mere end 15 % af deres vægt (29). Tallene skal dog tages med et vis forbehold, da skelnen mellem et utilsigtet og tilsigtet vægttab kan være vanskelig. Men det ligger dog fast, at der er forud for diagnosetidspunktet er et væsentligt ernæringsproblem hos flertallet af patienterne. Efter pancreaticoduodenectomi og total pancreatectomi taber patienterne i gennemsnit yderligere 8% af deres vægt fra operationstidspunktet i løbet af de første 2 postoperative måneder, mens vægttabet efter 4 måneder i gennemsnit er 9% (30). Både af hensyn til almentilstanden, men

også for at sikre, at patienten kan modtage adjuverende onkologisk behandling, er det vigtigt at fokusere på den postoperative ernæring.

Ernæringsbegrænsende faktorer

Hos de fleste patienter vil det postoperative vægttab og måltidsforstyrrelser som regel være reverteret efter 2-3 måneder, selvom de fleste patienter aldrig genvinder deres præoperative vægt.

Prævalensen af ernæringsbegrænsende faktorer efter pankreaskirurgi er høj. Det drejer sig om kvalme, madlede, smagsforstyrrelser, mundsvamp, nedsat eller ophørt appetit, samt borborygmi, flatulens og postprandiel imperiøs diaré. Det drejer sig således om en diætetisk meget kompleks patientgruppe, og en meget grundig kostanamnese inklusive anamnese i forhold til ernæringsbegrænsende faktorer er afgørende for at kunne yde relevant vejledning.

Efter pancreaskirurgi er måltidsvolumen typisk reduceret til 1-3 dl pr. måltid. Sufficient ernæring kan opnås gennem små, hyppige, næringstætte måltider over hele dagen. Alternativt er højkalorie ernæringsdrikke en mulighed. Det er dog vigtigt, at patienten gradvis søger at øge sit kostindtag, for at undgå en ond cirkel med tiltagende mæthedsfølelse og reduceret fødeindtagelse.

Smagsforstyrrelser er almindeligt forekommende postoperativt, men forsvinder almindeligvis efter nogle måneder. Der er ingen evidens for eksisterende anbefalinger ved smagsforstyrrelser, men man kan vælge to strategier. Man kan forsøge at modvirke den ændrede smagsoplevelse. Hvis maden smager oversaltet, kan man undgå salte fødevarer og undgå saltning af maden. Ved den anden strategi kan man overdøve smagsforstyrrelsen med kraftige smagsstoffer. For eksempel hvis maden har en metallisk bismag, kan man forsøge at modvirke smagen med stærke krydderier såsom karry eller andre stærke smagsgivere.

Kvalme kan søges lindret med antiemetica, men ofte har de kun kortvarig eller ingen effekt. Kolde retter og uden for måltiderne stærke smagsgivere som ingefær, lakrids eller pebermynte kan forsøges.

Afklaring af eventuel kostmæssig komponent ved diarré

Mens borborygmi og flatulens er tegn på malabsorption, kan postprandiel diaré både skyldes flere årsager. Ved diarré er der overordnet fire mulige mekanismer, der kan optræde enkeltvist eller i kombination. Der kan være tale om dumpingrelateret diarré eller diarré som følge af malabsorption, enten pga. utilstrækkelig sekretion af pancreasenzymer eller ”bad timing”, hvorved forstås dyskoordineret møde mellem føde og enzymer i tarmen som følge af postoperativ ændret fysiologi eller ændrede anatomiske forhold. Endelig kan diarré være betinget af postoperativ dysmotilitet. For en nærmere beskrivelse henvises til afsnittet om malabsorption.

Dumping er relateret til kulhydratindtaget og kan give symptomer både i form af akut afføringstrang, men også generelt ubehag, liggetrang og koldsved. Der ses i praksis relativt sjældent dumpingrelateret diarré ved pankreaskirurgi, mens hyppigheden af øvrige symptomer forekommer relativt ofte og kan afhjælpes diætetisk. Dumping opstår typisk 10-30 minutter efter et måltid. Ved at sammenholde kostanamnese og symptomer, er det muligt at afklare, hvorvidt dumping er sandsynlig. Typisk vil et indtag af simple kulhydrater såsom juice eller frugtyoghurt allerede ved 20 g kulhydrat være en udløsende faktor. Kostvejledning ved dumping synes relevant om end evidensen er stærkt begrænset. I praksis er det erfaringen, at en afklaring af kulhydrattolerance og vejledning i pragmatisk kulhydrattælling, gør det muligt for patienten at undgå dumpingepisoder. Hvis der på baggrund af en grundig kostanamnese er mistanke om dumping, vil en effektiv strategi initialt være en vejledning i et reduceret kulhydratindtag med efterfølgende gradvist øget indtag. F.eks.

kan man begynde med maksimalt 20 g relativt komplekse kulhydrater pr måltid i få dage og herefter se hvornår patienten udvikler symptomer. Ved et lille måltidsvolumen kan det dog være vanskeligt at detektere en nedsat kulhydrattolerance. Dumpinggener opstår således først, når patienten begynder at indtage større måltider.
Exocrin pankreasinsufficiens og "bad timing" er relateret til indtaget af fedt i kosten. En pankreaseleastasetest i afføringen kan afklare en mangel på pankreasenzym, men ikke de tilfælde, hvor der er en tilstrækkelig enzymproduktion, men hvor føde og enzymer på grund af ændret fysiologi og/eller anatomi ikke mødes i tarmen. Ved borborygmi, kolikagtige smerter, flatulens eller steatoré vurderes fedtindtaget via kostanamensen ud fra, hvornår symptomerne opstår med henblik på at afklare, hvorvidt årsagen skyldes insufficiens eller bad timing. Ved mistanke om fedtrelateret diarré forsøges enzymsubstitition, og reduktion af fedtindtaget på måltidsniveau kan yderligere overvejes.
For at sikre tilstrækkeligt optag af fedt og reducere eller helt undgå symptomer skal patienten vejledes i at tilpasse doseringen af pancreasenzymer til fedtindholdet i det enkelte måltider. Erfaringen har vist, at det som regel er muligt at vejlede patienten i at vurdere måltidets fedtindholdet med henblik på selvstændig titrering af enzymsubstitutionen. Ofte opstår behovet for enzymsubstitution først et stykke tid efter operationen, når patienten begynder at indtage en større mængde fedt end egenproduktionen af enzymer kan håndtere.
Hvis der ikke synes at være sammenhæng mellem kostanamnesen og diarré, eller hvis der er forsøgt kulhydratrestriktion og enzymsubstitution, samt fedtbegrænsning uden tilfredsstillende resultat, kan årsagen være kan postoperativ ændring af den intestinale transittid, der ikke er relateret til kosten, eller en demaskering af en i forvejen eksisterende malabsorption som følge af laktoseintollerance eller gluten enteropati.

Ernæringsterapi ved pankreaskirurgi
Afklaring af eventuelt tilstedeværende kostudløste symptomer foregår sideløbende med vejledning i sufficient ernæring under hensyntagen til eventuel toleranceproblematik (31, 32). Ved den vanlige ernæringsterapi vejledes patienten i at øge næringstætheden af kosten maksimalt. Dette i praksis ofte ved særlig fedtrig kost, men hos patienter, der er pancreasopereret, er det nødvendigt, modsat normal praksis, at have et fokus på indtaget af fedt af hensyn til risikoen for malabsorption. I praksis vejledes patienterne til at indtage en samlet volumen fedt svarende til normalkosten, eventuelt fordelt i et mindre volumen med deraf let stigende fedtenergiprocent.
I nogle tilfælde kan der også være behov for fokus på fordelingen og kvaliteten af kulhydrater af hensyn til dumping symptomer. Det kan således være særdeles vanskeligt at sammensætte en kost, der både er sufficient, og samtidigt ikke medfører ubehag for patienten.
På grund af begrænsningerne i forhold til måltidsvolumen og tolerancen af fedt og/eller kulhydrat, er en øgning af måltidsfrekvensen en mulighed for at sikre en sufficient ernæring.

Ernæring efter total pankreatektomi
<u>Kulhydrat</u>
Total pankreatektomerede patienter vil som følge af operationen få absolut insulinmangel. Da de regulatoriske mekanismer er ændret, er der særlig fokus på at undgå hypoklykæmi. Som følge af reduceret måltidsvolumen og en evt. udtalt grad af ernæringsbegrænsende faktorer særligt de første måneder efter kirurgi, er hensynet til sufficient ernæring langt større end hensynet til diabetes, komplekse kulhydrater og fedtkvalitet. Der er således ingen restriktioner i forhold til indtag af simple kulhydrater. Det er erfaringsmæssigt nyttigt at vejlede

patienterne i pragmatisk regnskab af tælbare kulhydrater allerede få dage efter kirurgi. Ved pragmatisk kulhydrattælling forstås tælling alene fra de store kulhydratkilder, såsom juice, mælk, kartofler, ris, pasta, frugt og gryn. Det anbefales, at patienterne indtager minimum 40 g tælbare kulhydrater til hovedmåltider og minimum 20 g tælbare kulhydrater i forbindelse med yderligere 3 daglige mellemmåltider.

Fedt

Ved totalpankreatektomi har patienterne som øvrige patienter med behov for pankreasenzymer stor glæde af at vurdere fedtindholdet i et måltid og tilpasse doseringen enzymer.

Protein

Fokus på proteinindtaget står delvis i skyggen af fokus på sufficient indtag af kulhydrat og vurdering af fedt. Det er ikke uvæsentligt at indtage sufficient protein, i starten efter operationen i form af proteinberiget drikke.

Patientværdier og – præferencer

Ej anført.

Rationale

Ej anført.

Bemærkninger og overvejelser

Ej anført.

Smertebehandling

8. Behandling af persisterende smerter efter pancreasresektion er multimodal og en specialistopgave (A)

9. Ved persisterende abdominalsmerter bør patienten udredes for recidiv (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Smerter er en af de alvorligste symptomer ved pancreascancer og er til stede hos omkring 60% af patienterne, når diagnosen stilles (33). Desuden oplever omkring 80% smerter i løbet af sygdomsforløbet (34). Patofysiologien ved smerterne er kompleks, en medvirkende faktor er, at tumorcellerne invaderer nerverne tidligt i forløbet, og tilsvarende er overlevelsen negativt associeret til smerteintensiteten ved diagnosetidspunktet (35). Smertebehandlingen bør altid være multimodal og varetages i samråd mellem den ansvarlige læge og specialister indenfor palliativ behandling, smerteklinikker, endoskopører m.v. (figur 1). Som hovedregel skal årsagen til smerterne altid udredes. I de fleste tilfælde vil der være tale om progression eller recidiv, men patienten kan også have andre komplikationer som for eksempel peptisk ulcus,malabsorption, bakteriel overvækst i tyndtarmen og bivirkninger til kirurgisk og medicinsk behandling som forklaring på symptomerne. Hvis øvrige komplikationer kan udelukkes, er smertebehandlingen

symptomatisk og kan være medicinsk, endoskopisk, radiologisk eller rent understøttende. Nedenfor gives et overblik over de mest anvendte behandlinger, for detaljer og mere udførlig beskrivelse, se Drewes et al. (35).

Medicinsk behandling

Behandling med kemoterapi kan palliere smerterne, hvilket overvejende tilskrives tumorsvind (36). Den bedste evidens findes for gemcitabin og FOLFIRINOX. Enzymbehandling bedrer også almentilstanden og selvom effekten på smerter ikke er undersøgt, vil den forventes at have effekt på kolik ved at nedsætte dannelsen af tarmluft.

Hjørnestenen i smertebehandlingen er analgetica og kan ofte være tilstrækkeligt. En mulig fremgangsmåde er skitseret i Figur 1. Man kan gradvis optrappe behandlingen som foreslået af WHO, hvor der indledes med non-opioid analgetika, som kan ændres til svage opioider med/uden adjuverende behandling, hvorefter man kan overgå til stærke opioider (37). Der er imidlertid meget som tyder på, at denne fremgangsmåde er irrationel, og ved cancersmerter kan det være bedre at starte med den mest potente behandling fremfor at trappe op (38). Nogle patienter med opkastninger og malabsorption kan med fordel behandles med smerteplastre, der indeholder opioider. Problemer med afhængighed og tilvænning af opioider har mindre betydning sammenlignet med kroniske smerter. Det er vigtigt at være opmærksom på bivirkninger ved opioider, specielt opstipation og symptomer fra centralnervesystemet (svimmelhed, kognitive forstyrrelser m.v.) (39). Generelt er det ofte bivirkningerne snarere end manglende analgetisk effekt, som er problemet i smertebehandling, og det er vigtigt at kunne håndtere denne balance (40).

Neurolyse

Neurolyse af plexus coelicus kan anvendes som understøttende behandling, hvis analgetika er utilstrækkelige. Der er lavet en række studier over denne behandling, men generelt er de svære at sammenligne pga. forskelle i de anvendte teknikker. Blokaderne kan laves CT-vejledt eller endoskopisk, og den sidste mulighed anbefales pga. mindre risiko for alvorlige komplikationer. Der er forskellige måder at udføre behandlingen på, men man anbefaler direkte og bilateral neurolyse anbefales (35). Thoracoskopisk splanchnicectomi anvendes ikke i Danmark. Neurolysen kan evt. gentages når effekten aftager, typisk efter 2-3 måneder, men virkningen er aftagende ved gentagne procedurer og normalt anbefales det ikke. Lette bivirkninger som hypotension, diarre, midlertidig forværring af cancerrelaterede smerter og rygsmerter ses hos en del patienter, men de er oftest forbigående og aftager over tid. Et randomiseret studie har vist, at den bedste effekt af behandlingen opnås, hvis man først indleder med analgetika og ved evt. behandlingssvigt fortsætter med neurolyse (41). Der må imidlertid ikke gå for længe, da effekten af neurolysen er begrænset, hvis tumoren spredes ekstrapancreatisk.

Strålebehandling

Palliativ strålebehandling eller høj-intensitet fokuseret ultralyd anvendes i nogle centre. Førstnævnte er umiddelbart tilgængelig på de fleste hospitaler og resulterer i signifikant mindre brug af analgetika (42). Studierne er dog observationelle og der findes ikke egentlige randomiserede undersøgelser.

Neuromodulation

Akupunktur har vist sig effektiv ved flere cancerformer inklusiv pankreascancer (43). Effekten er dog relativt kortvarig og operatør-afhængig. Det er uvist, om andre former for neuromodulation (transkutan elektrisk nervestimulering, vagusstimulering etc.) kan hjælpe patientgruppen.

Invasive behandlinger
Endoskopisk behandling med stentanlæggelse har i mindre observationelle studier en smertestillende effekt, hvis der er dilatation af ductus pancreaticus og dilatation af ductus choledochus. De fleste af disse patienter har ikke-resektabel sygdom. Kirurgi i palliativt øjemed hos patienter med afløbshindring er ikke systematisk undersøgt.

Understøttende og psykosocial behandling
Optimal ernæring og behandling af kakeksi har vist sig at nedsætte smerterne (44), ligesom behandling af angst og depression formentlig også har effekt. Psykosocial intervention og forskellige kognitive behandlinger har også vist sig effektive, specielt hvis de iværksættes tidligt i forløbet.

Afsluttende skal det understreges, at smertebehandling ved pancreascancer er multimodal. Det vigtigste ved behandlingen er, at den individualiseres, er interdisciplinær samt at alle behandlingsmodaliterne som vist i Figur 1 overvejes og anvendes hos de relevante patienter.

Patientværdier og – præferencer
Ej anført.

Rationale
Ej anført.

Bemærkninger og overvejelser
Ej anført.

Postoperative psykiske symptomer hos patienter og deres pårørende

10. At sundhedspersonalet gennem behandlingsforløbet vurderer de psykiske konsekvenser af træthed, smerter, gastrointestinale symptomer, søvnløshed, angst og depression (B)

11. At sundhedspersonalet giver patienten og dennes pårørende information og støtte til at håndtere konsekvenserne af diagnosen samt de medfølgende fysiske og psykiske symptomer i deres liv og daglige aktiviteter. Dette skal gøres vedvarende, være relevant og konform i forhold til patient og pårørendes tilstand samt behov (B)

12. At patienten og dennes pårørende tilbydes palliativ behandling/supportive care hurtigst muligt i behandlingsforløbet med henblik på at minimere fysiske og psykiske symptomer og øge livskvaliteten (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Den kræftrelaterede symptombyrde hos patienter med pancreascancer er høj (45). De ekstensive kirurgiske procedurer kræver langvarig rehabilitering, og fordøjelsesproblemer og bivirkninger til onkologisk behandling giver gennemgribende forstyrrelser i patientens hverdagsliv. Symptombyrden medfører en øget risiko for psykiske lidelser såsom angst og depression (46-48). Generelt har patienter med kræft i pancreas en højere prævalens af depression i forhold til patienter med andre kræftformer. Et dansk register studie af patienter med pancreascancer fandt et øget forbrug af anxiolytika, antidepressiva samt hypnotika i op til 5 år efter diagnosetidspunktet sammenlignet med alders- og kønsmatchede kræftfri personer (46). Et studie fra Japan viste, at 14% af patienterne udviklede depression inden for den første måned efter diagnosen (47) og et amerikansk retrospektivt studie fandt en incidens på 21% (49). Den psykiske symptombyrde hos patienter i palliativ behandling er ligeledes undersøgt. Her fandt man, at patienterne led af søvnløshed (46) og kognitive problemer på diagnosetidspunktet.
De psykiske problemer hos pårørende til patienter med pancreascancer er ligeledes udtalte. Et dansk register studie af partnere til patienter med pancreascancer fandt et markant øget forbrug af antidepresiva og anxiolytika samt langtidsforbrug af hypnotika (50). Et amerikansk tværsnitsstudie (51) fandt, at 17% af de pårørende led af depressioner og 12% havde angstsymptomer, og andre studier har fundet, at henholdsvis 14% og 15% har depression og angst (48). Derudover er yngre alder hos pårørende associeret med dårligere outcome. To kvalitative studier (52, 53) har undersøgt pårørendes oplevelser i behandlingsforløbet. Her finder man, at pårørende dels anvender meget energi på at undersøge andre muligheder for behandling, samt at patientens gastrointestinale symptomer også har en negativ indflydelse på den pårørendes livskvalitet.
Litteraturen omkring tidlig palliativ indsats over for patienter med pancreas cancer er relativt sparsom og i nogen grad divergerende. Et review peger på, at muligheden for at påbegynde palliativ behandling før initial cancerbehandling ofte bliver overset (54). I behandlingen indgår blandt andet information, ernæring, behandling af diabetes og malabsorption, depression og smerter. Et studie (55) fra USA peger på, at tidlig iværksættelse af palliation med avanceret pleje, plejeplanlægning og anvendelse af electronic patient reported outcome kan hjælpe med at identificere patientens løbende behov og herved øge livskvaliteten. Selvom en italiensk randomiseret undersøgelse ikke kunne påvise, at tidlig palliativ behandling versus standard behandling kunne øge livskvalitet hos patienter med fremskreden pancreascancer (56), peger de europæiske guidelines (EORTC) peger dog på, at en tidlig palliativ indsats har en positiv indflydelse på de kliniske resultater, sundhedsøkonomi samt patientplejen (57).

Evidensen for ovenstående bygger på studier, der primært består af systematiske reviews (2a), reviews, kohorte (2b) og kvalitative (4) design. Data kommer fortrinsvist fra longitudinelle validerede patient reported outcome measures og interviews. Af denne årsag har de fleste studier et relativt lille sample.

Patientværdier og – præferencer

Ej anført.

Rationale
Ej anført.

Bemærkninger og overvejelser
Ej anført.

Langtidsopfølgning

13. Regelmæssig kontrol af CA 19-9, hemoglobin, B12-vitamin, fasteglucose og HBA1c (D)

14. Der er ikke evidens for effekten af radiologisk kontrol, men CT skanning bør udføres med lav tærskel (C)

15. Påvisning af isoleret lokalrecidiv kan have betydning for den videre behandling. Som led i opfølgning kan der derfor tilbydes CT skanning efter 6 og 12 måneder (D)

Litteratur og evidensgennemgang
Sundhedsstyrelsen har i "Pakkeforløb for kræft i bugspytkirtlen" anført, at patienter opereret for pancreascancer følges i 2 år men har ikke nærmere redegjort for indholdet af denne opfølgning bortset fra, at der kan udføres ultralydskanning og CTskanning efter behov. Opfølgningen skal ske 3, 6, 9, 12, 18 og 24 måneder efter operation.
Isoleret lokal recidiv efter kurativ behandling er forbundet med bedre prognose og forekomst på 20% er rapporteret. Den optimale behandling af isoleret lokal recidiv er endnu uafklaret, men der er igangværende randomiserede undersøgelser. Fornyet resektion kan være en mulighed ved isoleret lokalrecidiv. På den baggrund kan der som led i opfølgning laves CT skanning efter 6 og 12 måneder.
Ved isoleret lokal recidiv vil patienten blive drøftet til fornyet MDT. Ved øvrige recidiver vil patienten blive henvist til palliativ onkologisk behandling og følges herefter i onkologisk og palliativt regi. Hos patienter uden tegn til recidiv anbefales nedenstående som minimum i de første 2 år efter operationen:

Klinisk	**Fordøjelse**	**Ernæring**	**Biokemi**
Vægt	Antal daglige afføringer	Måltidsanamnese	CA 19-9
Almen tilstand	Afføringskonsistens og	Kosttilskud	Hemoglobin
Træthed	udseende		HBA1c
Daglig aktivitet	Borborygmi og flatulens		B12 vitamin
Smerter			Albumin

Patienter uden recidiv vil efter 2 år fra operationen almindeligvis kunne følges i primærsektoren. Behovet for opfølgning vil være individuelt. Der er kun begrænset viden om senfølger til pancreaskirurgi, der også afhænger af graden af indgrebet. Nogle patienter kan have medicinske sekvelae, der kræver livslang kontrol med varierende intervaller. En livsvarig regelmæssig kontrol af hemoglobin (obs. jermangel), B12 vitamin, fasteglucose og HBA1c anbefales. Der er ikke nogen sikker viden om hyppigheden af osteopeni og osteoporose hos patienter efter pancreaskirurgi (46). Uden at dette er veldokumenteret, tyder erfaringen på, at patienter, der er helbredt for cancer pancreatis, har et større personligt behov for fortsat opfølgning, i modsætning til patienter, der har gennemgået endog ekstensive indgreb for benigne pancreassygdomme. Den aktuelle opfølgning fremgår af Figur 2.

Patientværdier og – præferencer

Ej anført.

Rationale

Ej anført.

Bemærkninger og overvejelser

Ej anført.

4. Referencer

1. Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, Boadas J, Dominguez-Munoz JE, Falconi M, et al. Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery. Ann Surg. 2016;264(6):949-58.
2. Iglesia D, Avci B, Kiriukova M, Panic N, Bozhychko M, Sandru V, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. United European Gastroenterol J. 2020;8(9):1115-25.
3. Beger HG, Poch B, Mayer B, Siech M. New Onset of Diabetes and Pancreatic Exocrine Insufficiency After Pancreaticoduodenectomy for Benign and Malignant Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Long-term Results. Ann Surg. 2018;267(2):259-70.
4. Kusakabe J, Anderson B, Liu J, Williams GA, Chapman WC, Doyle MMB, et al. Long-Term Endocrine and Exocrine Insufficiency After Pancreatectomy. J Gastrointest Surg. 2019;23(8):1604-13.
5. Sikkens EC, Cahen DL, de Wit J, Looman CW, van Eijck C, Bruno MJ. A prospective assessment of the natural course of the exocrine pancreatic function in patients with a pancreatic head tumor. J Clin Gastroenterol. 2014;48(5):e43-6.
6. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. BMJ Open Gastroenterol. 2021;8(1).
7. Bartel MJ, Asbun H, Stauffer J, Raimondo M. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer: A review of the literature. Dig Liver Dis. 2015;47(12):1013-20.
8. Pathanki AM, Attard JA, Bradley E, Powell-Brett S, Dasari BVM, Isaac JR, et al. Pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy: Current evidence and management. World J Gastrointest Pathophysiol. 2020;11(2):20-31.
9. Morera-Ocon FJ, Sabater-Orti L, Munoz-Forner E, Perez-Griera J, Ortega-Serrano J. Considerations on pancreatic exocrine function after pancreaticoduodenectomy. World J Gastrointest Oncol. 2014;6(9):325-9.
10. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. Clin Exp Gastroenterol. 2019;12:129-39.
11. Dieguez-Castillo C, Jimenez-Luna C, Prados J, Martin-Ruiz JL, Caba O. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. Medicina (Kaunas). 2020;56(10).
12. Phillips ME, Robertson MD, Hart K, Kumar R, Pencavel T. Long-term changes in nutritional status and body composition in patients with malignant pancreatic disease - A systematic review. Clin Nutr ESPEN. 2021;44:85-95.
13. Castineira-Alvarino M, Lindkvist B, Luaces-Regueira M, Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Nieto-Garcia L, et al. The role of high fat diet in the development of complications of chronic pancreatitis. Clin Nutr. 2013;32(5):830-6.
14. Frost F, Kacprowski T, Ruhlemann M, Bulow R, Kuhn JP, Franke A, et al. Impaired Exocrine Pancreatic Function Associates With Changes in Intestinal Microbiota Composition and Diversity. Gastroenterology. 2019;156(4):1010-5.
15. El Kurdi B, Babar S, El Iskandarani M, Bataineh A, Lerch MM, Young M, et al. Factors That Affect Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. Clin Transl Gastroenterol. 2019;10(9):e00072.
16. Wu L, Nahm CB, Jamieson NB, Samra J, Clifton-Bligh R, Mittal A, et al. Risk factors for development of diabetes mellitus (Type 3c) after partial pancreatectomy: A systematic review. Clin Endocrinol (Oxf). 2020;92(5):396-406.

17. Andersen S, Andersen A, Ringholm L, Hansen CP, Storkholm J, Lillpers K, et al. Parenteral nutrition and insulin per protocol improve diabetes management after total pancreatectomy. Dan Med J. 2018;65(4).
18. Juel CTB, Dejgaard TF, Hansen CP, Storkholm JH, Vilsboll T, Lund A, et al. Glycemic Control and Variability of Diabetes Secondary to Total Pancreatectomy Assessed by Continuous Glucose Monitoring. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2021;106(1):168-73.
19. Vavricka SR, Greuter T. Gastroparesis and Dumping Syndrome: Current Concepts and Management. J Clin Med. 2019;8(8).
20. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery. 2007;142(5):761-8.
21. Matsumoto I, Shinzeki M, Asari S, Goto T, Shirakawa S, Ajiki T, et al. A prospective randomized comparison between pylorus- and subtotal stomach-preserving pancreatoduodenectomy on postoperative delayed gastric emptying occurrence and long-term nutritional status. J Surg Oncol. 2014;109(7):690-6.
22. Siriwardana RC, Lokubandara RW, De Silva Hewavisenthi SJ, Liyanage SK, Jayatunge DS, Liyanage CA. Quality of life and impact of bile reflux after retro colic retro gastric gastrojejunostomy in Whipple surgery. BMC Gastroenterol. 2017;17(1):19.
23. Hirano S, Kondo S, Tanaka E, Shichinohe T, Tsuchikawa T, Kato K, et al. Postoperative bowel function and nutritional status following distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection. Dig Surg. 2010;27(3):212-6.
24. Ruiz-Campos L, Gisbert JP, Ysamat M, Arau B, Loras C, Esteve M, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption and response to colestyramine in patients with chronic watery diarrhoea and previous cholecystectomy. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49(3):242-50.
25. Haas S, Krins S, Knauerhase A, Lohr M. Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. JOP. 2015;16(1):58-62.
26. Bang Jorgensen B, Thorsgaard Pedersen N, Worning H. Short report: lipid and vitamin B12 malassimilation in pancreatic insufficiency. Aliment Pharmacol Ther. 1991;5(2):207-10.
27. Marcoullis G, Parmentier Y, Nicolas JP, Jimenez M, Gerard P. Cobalamin malabsorption due to nondegradation of R proteins in the human intestine. Inhibited cobalamin absorption in exocrine pancreatic dysfunction. J Clin Invest. 1980;66(3):430-40.
28. Armstrong T, Walters E, Varshney S, Johnson CD. Deficiencies of micronutrients, altered bowel function, and quality of life during late follow-up after pancreaticoduodenectomy for malignancy. Pancreatology. 2002;2(6):528-34.
29. Hue JJ, Sugumar K, Kyasaram RK, Shanahan J, Lyons J, Ocuin LM, et al. Weight Loss as an Untapped Early Detection Marker in Pancreatic and Periampullary Cancer. Ann Surg Oncol. 2021;28(11):6283-92.
30. Hashimoto D, Chikamoto A, Ohmuraya M, Abe S, Nakagawa S, Beppu T, et al. Impact of Postoperative Weight Loss on Survival After Resection for Pancreatic Cancer. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015;39(5):598-603.
31. Gilliland TM, Villafane-Ferriol N, Shah KP, Shah RM, Tran Cao HS, Massarweh NN, et al. Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection. Nutrients. 2017;9(3).
32. Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, Hackert T, Conlon K, Gerritsen A, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery. 2018;164(5):1035-48.
33. Lakatos G, Balazs A, Kui B, Godi S, Szucs A, Szentesi A, et al. Pancreatic Cancer: Multicenter Prospective Data Collection and Analysis by the Hungarian Pancreatic Study Group. J Gastrointestin Liver Dis. 2016;25(2):219-25.

34. Koulouris AI, Banim P, Hart AR. Pain in Patients with Pancreatic Cancer: Prevalence, Mechanisms, Management and Future Developments. Dig Dis Sci. 2017;62(4):861-70.
35. Drewes AM, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Garg PK, van Goor H, et al. Pain in pancreatic ductal adenocarcinoma: A multidisciplinary, International guideline for optimized management. Pancreatology. 2018;18(4):446-57.
36. Kristensen A, Vagnildhaug OM, Gronberg BH, Kaasa S, Laird B, Solheim TS. Does chemotherapy improve health-related quality of life in advanced pancreatic cancer? A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;99:286-98.
37. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. JAMA. 1995;274(23):1870-3.
38. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, Artioli F, Sichetti D, Fanizza C, et al. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. J Clin Oncol. 2016;34(5):436-42.
39. Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, De Giorgio R, O'Brien T, Morlion B, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. United European Gastroenterol J. 2019;7(1):7-20.
40. Andresen T, Niesters M, Dahan A, Morlion B, O´Brien T, Drewes A. Pharmacological Management of Chronic Pain: How to Deal with the Catch-22 Situation. Journal of Current Medical Research and Opinion. 2021;4.
41. Amr YM, Makharita MY. Comparative study between 2 protocols for management of severe pain in patients with unresectable pancreatic cancer: one-year follow-up. Clin J Pain. 2013;29(9):807-13.
42. Wolny-Rokicka E, Sutkowski K, Grzadziel A, Dorsz Z, Tukiendorf A, Lipinski J, et al. Tolerance and efficacy of palliative radiotherapy for advanced pancreatic cancer: A retrospective analysis of single-institutional experiences. Mol Clin Oncol. 2016;4(6):1088-92.
43. Chen H, Liu TY, Kuai L, Zhu J, Wu CJ, Liu LM. Electroacupuncture treatment for pancreatic cancer pain: a randomized controlled trial. Pancreatology. 2013;13(6):594-7.
44. Laquente B, Calsina-Berna A, Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Peiro I, Carrato A. Supportive care in pancreatic ductal adenocarcinoma. Clin Transl Oncol. 2017;19(11):1293-302.
45. Dengso KE, Tjornhoj-Thomsen T, Dalton SO, Christensen BM, Hillingso J, Thomsen T. Gut disruption impairs rehabilitation in patients curatively operated for pancreaticoduodenal cancer - a qualitative study. BMC Cancer. 2018;18(1):1017.
46. Dengso KE, Andersen EW, Thomsen T, Hansen CP, Christensen BM, Hillingso J, et al. Increased psychological symptom burden in patients with pancreatic cancer: A population-based cohort study. Pancreatology. 2020;20(3):511-21.
47. Akizuki N, Shimizu K, Asai M, Nakano T, Okusaka T, Shimada K, et al. Prevalence and predictive factors of depression and anxiety in patients with pancreatic cancer: a longitudinal study. Jpn J Clin Oncol. 2016;46(1):71-7.
48. Janda M, Neale RE, Klein K, O'Connell DL, Gooden H, Goldstein D, et al. Anxiety, depression and quality of life in people with pancreatic cancer and their carers. Pancreatology. 2017;17(2):321-7.
49. Sheibani-Rad S, Velanovich V. Effects of depression on the survival of pancreatic adenocarcinoma. Pancreas. 2006;32(1):58-61.
50. Dengso KE, Thomsen T, Andersen EW, Hansen CP, Christensen BM, Hillingso J, et al. The psychological symptom burden in partners of pancreatic cancer patients: a population-based cohort study. Support Care Cancer. 2021;29(11):6689-99.
51. Engebretson A, Matrisian L, Thompson C. Pancreatic cancer: Patient and caregiver perceptions on diagnosis, psychological impact, and importance of support. Pancreatology. 2015;15(6):701-7.
52. Gerhardt S, Dengso KE, Herling S, Thomsen T. From bystander to enlisted carer - A qualitative study of the experiences of caregivers of patients attending follow-up after curative treatment for cancers in the pancreas, duodenum and bile duct. Eur J Oncol Nurs. 2020;44:101717.

53. Petrin K, Bowen DJ, Alfano CM, Bennett R. Adjusting to pancreatic cancer: perspectives from first-degree relatives. Palliat Support Care. 2009;7(3):281-8.
54. Moffat GT, Epstein AS, O'Reilly EM. Pancreatic cancer-A disease in need: Optimizing and integrating supportive care. Cancer. 2019;125(22):3927-35.
55. Franciosi V, Maglietta G, Degli Esposti C, Caruso G, Cavanna L, Berte R, et al. Early palliative care and quality of life of advanced cancer patients-a multicenter randomized clinical trial. Ann Palliat Med. 2019;8(4):381-9.
56. Partelli S, Sclafani F, Barbu ST, Beishon M, Bonomo P, Braz G, et al. European Cancer Organisation Essential Requirements for Quality Cancer Care (ERQCC): Pancreatic Cancer. Cancer Treat Rev. 2021;99:102208.
57. Sreedharan L, Kumar B, Jewell A, Banim P, Koulouris A, Hart AR. Bridging clinic: The initial medical management of patients with newly diagnosed pancreatic cancer. Frontline Gastroenterol. 2019;10(3):261-8.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er systematisk gennemgået af forfatterne til hvert delafsnit.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået og evidensvurderet iht vedtagne guidelines (Retningslinjesekretariatet version 2018)

Formulering af anbefalinger

Anbefalinger er formuleret af medlemmerne af DPCGs styregruppe.

Interessentinvolvering

Ingen

Høring

Har ikke været i ekstern høring.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinierne er gennemgået, diskuteres og godkendt af DPCGs styregruppe.

Administrativ godkendelse:
4. marts 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ikke aktuelt.

Behov for yderligere forskning

Ej anført.

Forfattere og habilitet

Carsten Palnæs Hansen og Claus Fristrup har redigeret retningslinjen, som derefter er endelig godkendt af DPCGs styregruppe. Retningslinjerne er udarbejdet af nedenstående forfattere.

- Kristine Elberg Dengsø, Klinisk sygeplejespecialist, phd, Afdelingen for Organkirurgi og Transplantation - Rigshospitalet, Ingen interessekonflikter
- Asbjørn Mohr Drewes, Professor, overlæge, dr.med., Gastrologisk afdeling - Aalborg Universitetshospital, Ingen intereressekonflikter
- Carsten Palnæs Hansen, Overlæge, dr.med., Afdeling for Organkirurgi og Transplantation – Rigshospitalet, Ingen intereressekonflikter
- Elisabeth Reinhardt Mathiesen, Professor, overlæge, dr.med., Endokrinologisk afdeling – Rigshospitalet, Ingen intereressekonflikter
- Amy Daugaard Asmussen, Udviklingsansvarlig sygeplejerske, MHH, Kræftafdelingen - Aarhus Universitetshospital, Ingen intereressekonflikter
- Ane Rytter, Klinisk diætist, cand.scient., Klinisk Ernæringsenhed - Rigshospitalet, Ingen intereressekonflikter

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Ej anført.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

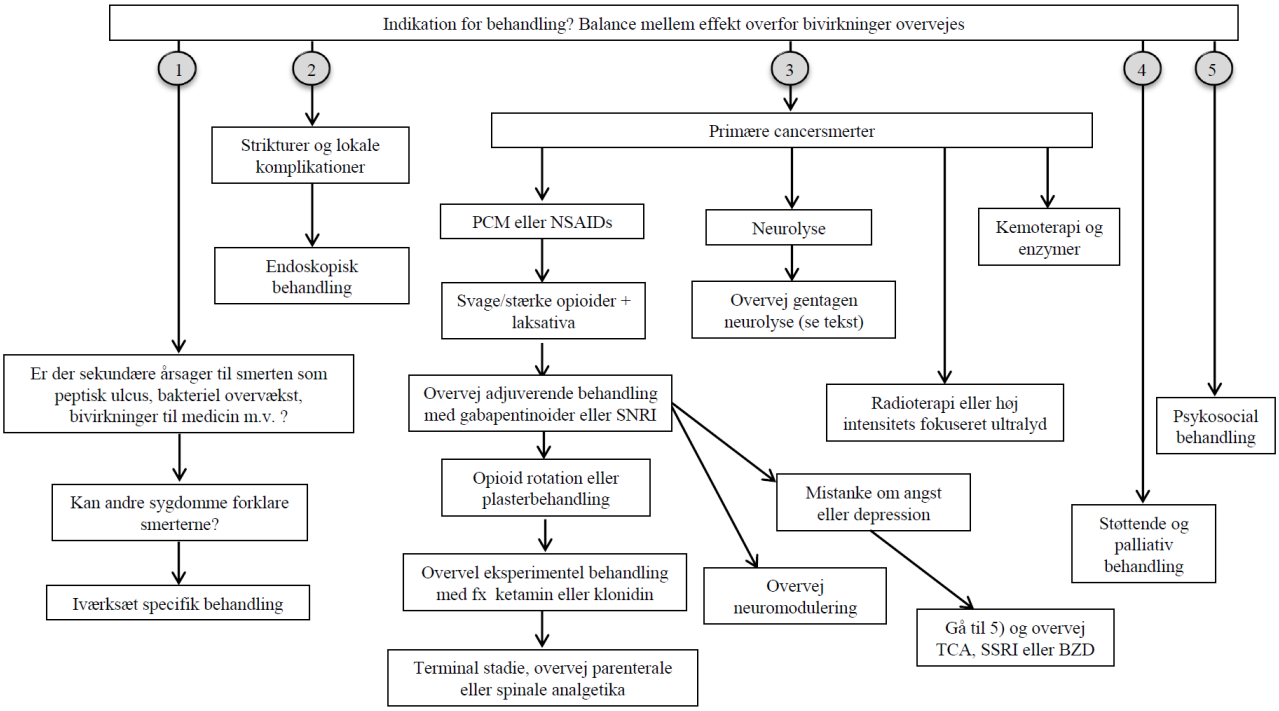
6. Monitorering

Standarder og indikatorer

Resultaterne af den kirurgiske behandling med kurativt sigte monitoreres i Dansk Pancreas Cancer Database (DPCD) og publiceres i årlige databaserapporter (www.sundhed.dk, www.gicancer.dk). Der foretages løbende en faglig evaluering og kommentering af databasens resultater, og i det omfang at disse giver anledning til ændringer i de kliniske retningslinjer og anbefalinger medtages dette i næste revision af retningslinjerne.

7. Bilag

Bilag 1 – Smertebehandling



Figurtekst

Simplificeret algoritme baseret på (Drewes et al. Pancreatology 2018;18:446-7) som viser mulighederne for optimal behandling af smerter ved pancreascancer.

PCM: paracetamol

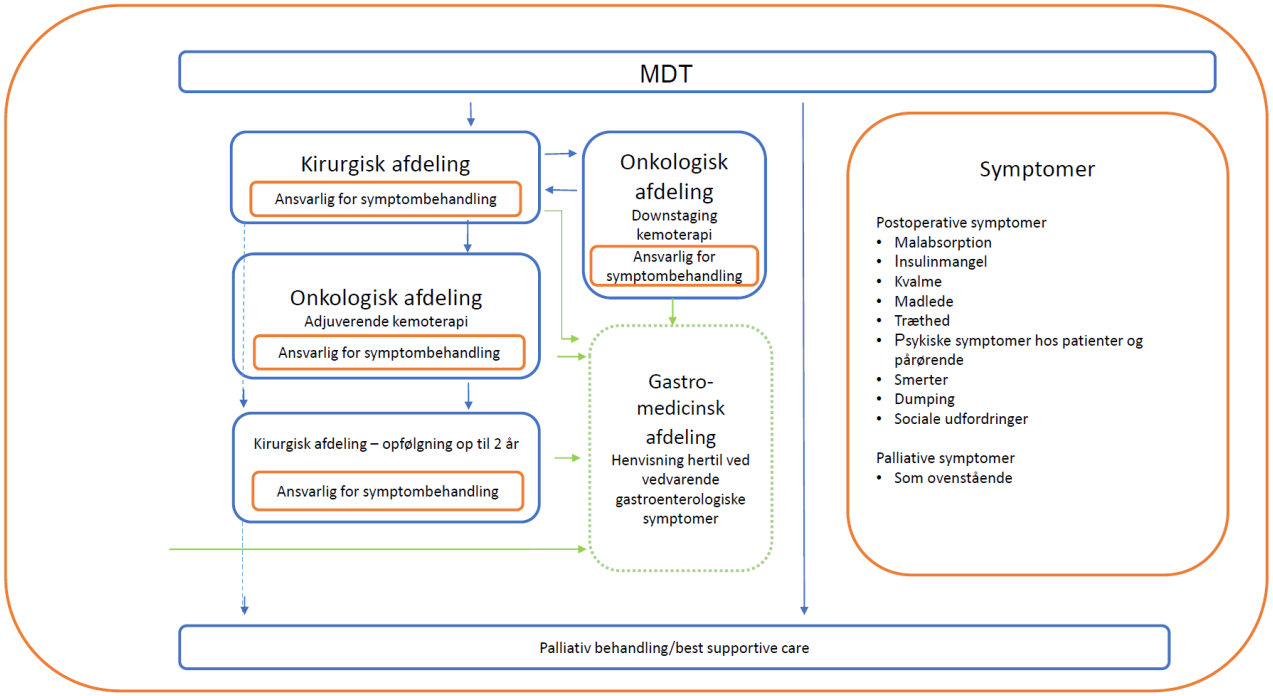
NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs

SNRI: serotonin–norepinephrine reuptake inhibitorer

TCA: tricycliske antidepressiva

BZD: benzodiazepiner

Figur 2 – Organisering af indsats



8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.