KROONINEN HAIMATULEHDUS

1.3.2012

Leena Kylänpää, Vatsaelinkirurgian dosentti
HYKS Gastrokirurgian klinikka

Krooninen pankreatiitti esiintyvyys

- Suomessa 5-7 / 100 000 / vuosi
- Alkoholi aiheuttama yleisempi miehillä
- Tyypillisin sairastumisikä 35-45v
- Kehittyneissä maissa 60-70% kroonisesta pankreatiitista selittyy alkoholin käytöllä
- Tupakointi on merkittävä riskitekijä

Krooninen pankreatiitin (KP) syitä

Ei-obstruktiivinen muoto	Obstruktiivinen	Krooninen inflammatorinen pankreatiitti, autoimmuunitaudit
Alkoholi (+/- tupakka)	Kasvain	Autoimmuunipankreatiitti
Idiopaattinen	Kivi	
Kystinen fibroosi	Trauma	
Metabolinen poikkeavuus (Hyperlipidemia, hyperkalsemia)	Striktuura	
Trooppinen haimatulehdus	Pancreas divisum	
Hereditäärinen pankreatiitti		
Ikääntyminen		

KP, patogeneesi

- Haiman asinaariset ja duktaaliset solut tuhoutuvat
- Tilalle kehittyy sidekudosta

Krooninen pankreatiitti oireet

- Ylävatsakipu
- Rasvaripuli
- Haiman kalkit
- Diabetes
- Painonlasku

Krooninen pankreatiitti Dg

- Oireet
- Lab: S-amylaasi, s-lipaasi
- Kuvantaminen
  - Tietokonetomografia, kalkit
  - MRI
  - Endoultraääni
  - Endoskooppinen retrogradinen pankreatografia (ERCP)
- Ulosteen elastaasi

KP, Kipulääkitys

- Edetään portaittain
- Ei-narkoottinen (NSAID, Parasetamoli)
- Lievä opiaatti (tramadoli)
- Vahva opiaatti (pubrenorfiini, morfiini)
- Neurolepti

KP, Diabetes

- Kehittyy suhteellisen myöhään
- Noin 10%:lle
- Insuliini
- Ruokavalio

Haiman vajaatoiminta

- Ilmenee vasta kun >90% haiman funktiosta on menetetty
- Pääasiassa rasvojen malabsorptio
- Oireet
  - Painon lasku
  - Rasvaripuli
  - Vatsakipu ruokailun jälkeen
  - Diabetes

Haima erittää

- Ruoansulatusentsyymejä inaktiivisessa muodossa = zymogeeni
  - Trypsinogeeni aktivoituu trypsiiniksi ja se aktivoi muut zymogeenit
  - Lipaasi tärkein entsyymi rasvojen digestiossa
- Bikarbonaattia
  - Neutraloi mahan erittämän hapon
  - Entsymiaktiviteetti säilyy kun pH on riittävän korkea

Hoito, historia

- 1859 hollantilainen Fles
  - DM ja ripuli, päivittäin vasikan haimaa
- Kehitettiin myös peräruiskeen tapainen lihamurekkeesta ja murskatusta haimasta
- Lääkärikirjassa sanottiin että haimaa saa helposti teurastamolta kunhan pyytää sitä hyödytöntä elintä mahalaukun takaa
- Koirille, tuore haima säilyy pakkasessa 3 kk

Haimaentsyymivalmiste

- Saksan, Italian, Etelä-Afrikan ja Australian guidelines : indikaatiot
- Rasvaripuli
- Painon menetys
- Ripuli ja/tai
- Dyspeptiset oireet (ilmavaivat)

Hoito

- Haimaentsyymivalmiste (Creon)
- Sian haimakudosta
  - 10 000 tai 25 000 yks/kaps
  - 20-80 000 yks / pääateria
  - Puolet välipalalla
  - Jos kapseli avataan sekoitettava pH<5,5 nesteeseen tai pehmeään ruokaan
- Mahan suolahapon eritystä salpaava lääke
- Ravitsemusterapeutti

Ravitsemusneuvonta ± MCT ja lisäravinne

Singh et al Clin Gastroenterol Hepatol 2008

- RCT, n=60
- Dieettiohjaus, soitto päivittäin
- Lisäravinneryhmä: MCT ja lisäravinne
- 3kk: Paino, BMI, olkavarren paksuus ja triceps ihopoimun paksuus kasvoivat
- Ei eroa ryhmien välillä

AGA 2011 *Edmée et al*

- Hollannin kansallinen tutkimus
- Eksokriininen haiman vajaatoiminta
- 333 vastausta tutkimuskyselyyn
- 75 kk kuluttua haimaentsyymivalmistetta käytettiin huomattavasti suurempia määriä kuin aluksi
- Alkutilanteessa potilailla edelleen rasvaripulioireita joten aloitusannos median 100 000 yksikköä / vrk on liian pieni

AGA 2011 *Edmée et al*

- Hollanti: eksokriininen haiman vajaatoiminta
- 142 vastausta tutkimuskyselyyn
- 26% oli käynyt ravitsemusterapeutilla
- Ainoa ero oli että ravitsemusterapeutilla käyneet olivat tyytyväisempiä saamaansa informaatioon
- Haimaentsyymimäärät, vatsavaivat, rasvaripuli, painon lasku, ravinnon rasvamäärien rajoitus samanlaiset molemmissa ryhmissä
- Ravitsemusterapeutista saatu hyöty ???

Ravitsemusterapeutin haastattelu

- Vähärasvainen = sairaalaruoka
- Useat pienet ateriat
- Monelle diabetes joten dieetti sen mukaan
- B-lausunto Creon ja kliiniset ravintovalmisteet
  - Mehumaiset juomat: Resource Addera, Rousurce Addera plus, Nutridrink Juice Style, Providaxtra Drink
  - Diabeetikko ja mahaleikattu: Vähän hiilihydraatteja ja paljon proteiineja. Fresubin Protein Energy Drink 2-3plo
  - Jääkaappikylmä, snapsilasillinen kerrallaan ja vettä päälle
- MCT-öljy 500ml, nousevin annoksin
  - 5 ml x 2 ja kuukauden kuluttua 15ml x 4
  - Sekoitus ruokaan tai juomaan

Ravitsemusterapeutin haastattelu

- Monivitamiinivalmiste
  - Multitabs Family , Multivita plus, 1 tabl päivässä (A-vitamiinia kohtuudella ja sinkkiä riittävästi)
  - Kalsium-D3-lisä (1000mg ja 10mikrog)
  - Jos paljon maitovalmisteita niin vain D-vitamiini
- Seuranta : Punnistus ja lihasmäärän tarkistus

Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis

Digestive and Liver Disease 2010

- Alkoholinkäytön lopettaminen hidastaa haimatoiminan huononemista ja auttaa kivun kontrolloimisessa
- Rasvojen käytön vähentämiselle ei ole riittävää näyttöä mutta hankala rasvaripuli rajoittaa sitä itsestään
- MCT-öljyn käytön hyödystä ei ole riittävää näyttöä. Tarvitsee ehkä myös entsyymi-substituutiota

Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis

Digestive and Liver Disease 2010

- Antioxidanteista liian vähäinen näyttö
- Haimaentsyymisubstituutio parantaa elämänlaatua mutta ei estä kipurelapseja
- Oireetonta potilasta ei kannata hoitaa vaikka todettaisiin haimatiehytdilataatio

Johtopäätös, Yleishoito

- Ravitsemusneuvonta
- Huono ravitsemustila lisäravinne ym
- Riittävä haimaentsyymisubstituutio
- Alkoholinkäytön lopettaminen

Krooninen pankreatiitti invasiivisen hoidon indikaatiot

- Krooninen kipu, jota ei saada hallituksi
  - Yleisin ongelma

  - I Haiman compartment teoria
  - II Hermojen inflammaatio teoria
  - Komplikaatio (Pseudocysta = PC, fisteli)

Hoidon indikaatio - kipu

- Lisääntynyt tiehytpaine
- 60-90% hyötyy dekompressiosta (joko endoskooppinen tai operatiivinen)
- Haimatiehytdilataatio
  - Striktuura
  - PC 15-35%
  - Haimatiekivi

KP endoskooppinen hoito

- Ensimmäinen 1977 Cremer, Belgia
  - Tehtiin haimatiehyen sfinkterotomia haimakiven aiheuttaman kivun vuoksi

Haimatiekivi

- Endoskopia
  - Haimatien sfinkterotomia
  - Dilataatio
  - Kiven poisto korilla, pallolla
  - Pora
  - Tarvittaessa myös stentti
- ESWL ensin
  - Murskaantuu 63-99%

ESWL ja endoskopia

Delhaye et al Scand J Surg 2005

Kirjoittaja	Potilaat n	Hajoaminen %	Kliininen onnistuminen %	Seuranta kk
Adamek Gut 1999	80	54	76	40
Brand Am J Gastr 2000	48	60	82	7
Costamagna Gastr End 1997	35	100	74	27
Delhaye Gastroenterol 1992	123	99	85	14
Farnbacher Gastr End 2002	114	82	48	29
Kozarek Gastr End 2002	40	100	80	29

ESWL ja endoskopia

Delhaye Clin Gastroenterol Hepatol 2004

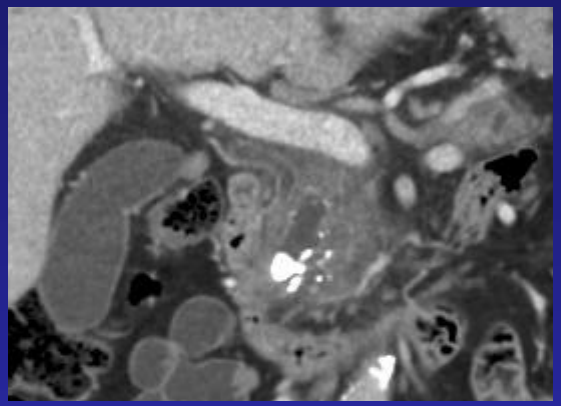
- N = 110, 40 kuoli, lopulta n = 56
- Pitkä seuranta-aika 14,4 vuotta
- Hyvä kliininen tulos oli yhteydessä
  - tupakoinnin lopettamiseen
  - lyhyeen tautihistoriaan ennen hoitoa
- DM kehittyminen ei ole yhteydessä haimatiehyen dreneeramisen ajankohtaan vaan ainoastaan alkoholinkäytön lopettamiseen

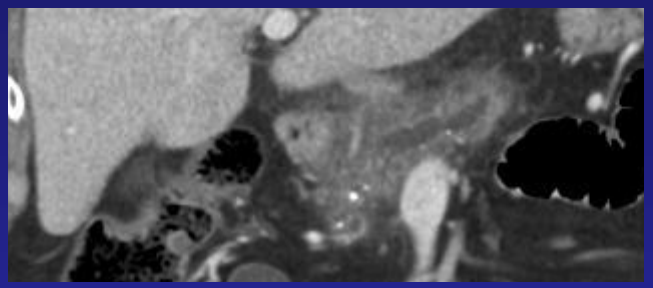
ESWL vs ESWL + ERCP

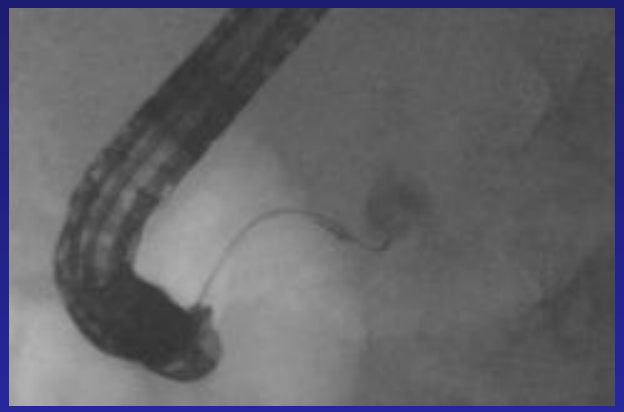
Dumonceau..Deviere, Gut 2006

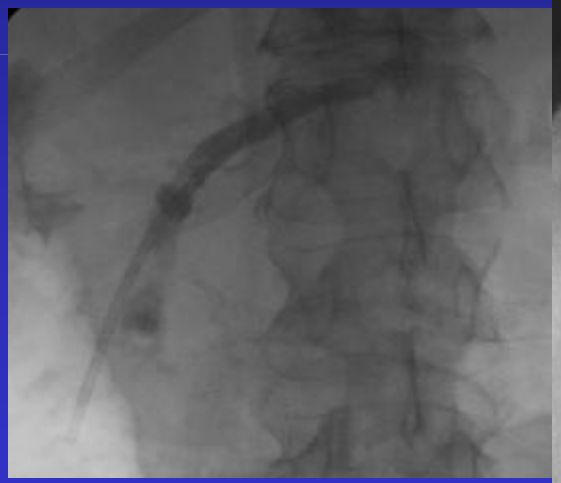
- Randomisoitu
  - ESWL, n = 26
  - ESWL + ERCP n = 29
- Molemmissa ryhmissä samanlainen kipuhelpotus (noin 40%) ja haimatiehyen kapeneminen
- ESWL + ERCP 3 x kalliimpi kuin pelkkä ESWL
- JOHTOPÄÄTÖS: Pelkkä ESWL riittää
- Seuranta keskiarvo 21,5 kk 11 (20%) potilaista kuoli

Kr pankreatiitti, potilas 1, 60-v mies

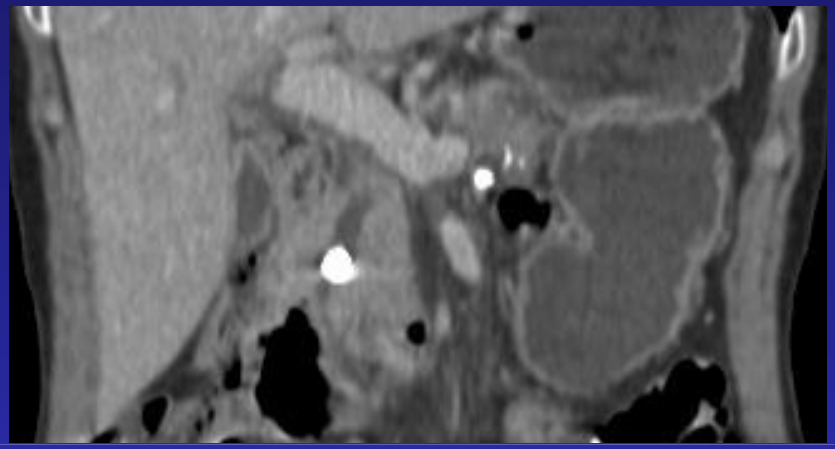


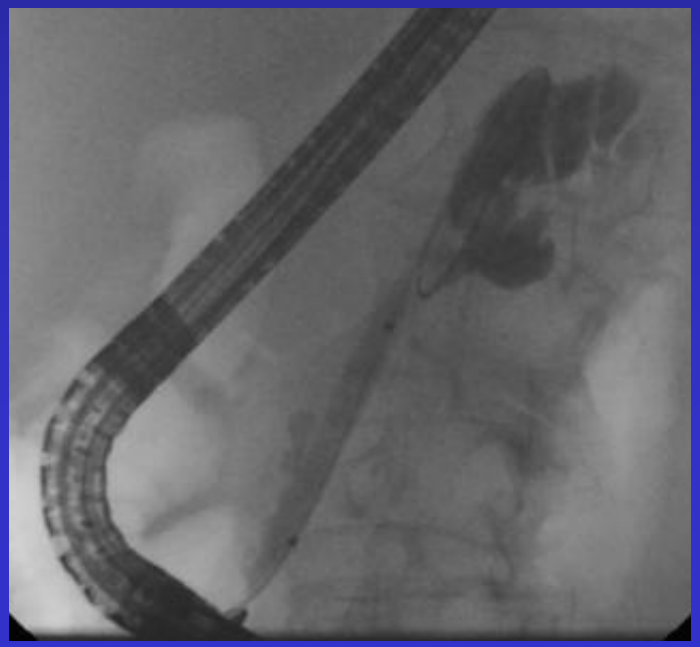


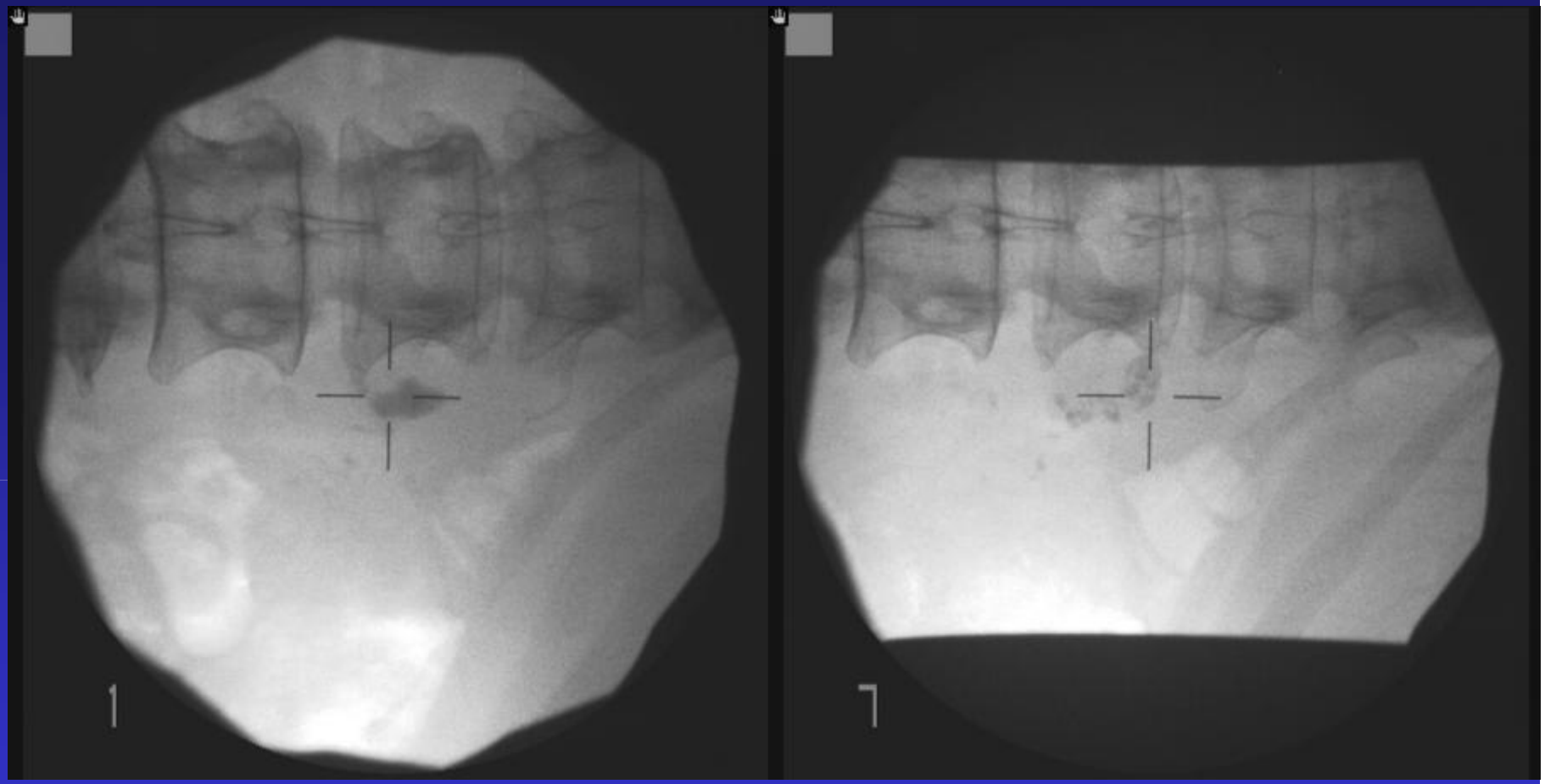




Kr pankreatiitti, potilas 2, 63-v nainen







Haimatiestriktuura

- Endoskopia
  - Haimatiedilataatio
  - Stentti: 1-useita

- Jos stenttaus helpottaa oireita mutta striktuura uusii sitkeästi, todennäköisesti myös operatiivinen hoito (wirsungojejunostomia) auttaa

KP endoskooppinen hoito

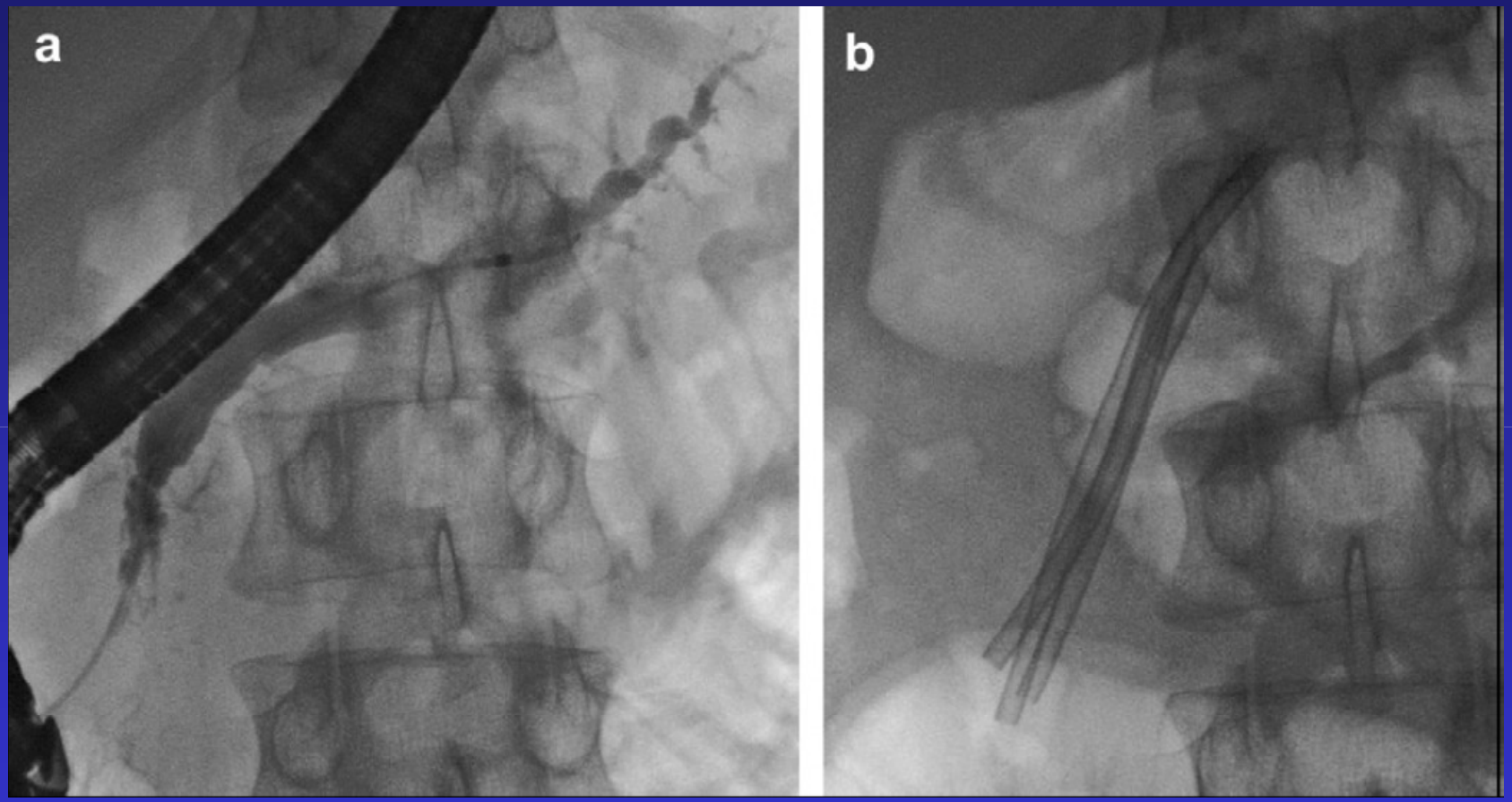
Rösch et al, Endoscopy 2002

- Retrospektiivinen monikeskustutkimus
- KP, haimatiestriktuura ja/tai kivi
- n=1018
- Seuranta-aika keskiarvo 4,9v
- 66% kivuttomaksi, 19% lievä kipu (yht 85%)
- Endoskooppinen hoito hyvä 1. hoitomuoto, 24% potilaista leikattiin seuranta-aikana

Endoskooppinen hoito ja haimatiestenttaus

- Costamagna et al, Endoscopy 2006
  - Vaikea kr pankreatiitti ja caputstriktuura
  - n = 19
  - Asetettiin useita (mediaani 3) haimastenttiä 6-12 kk
  - Vain 1:llä pysyvä striktuura
  - Seurannassa (Keski-arvo 38 kk) 84% oireettomia

Costamagna et al, Endoscopy 2006.



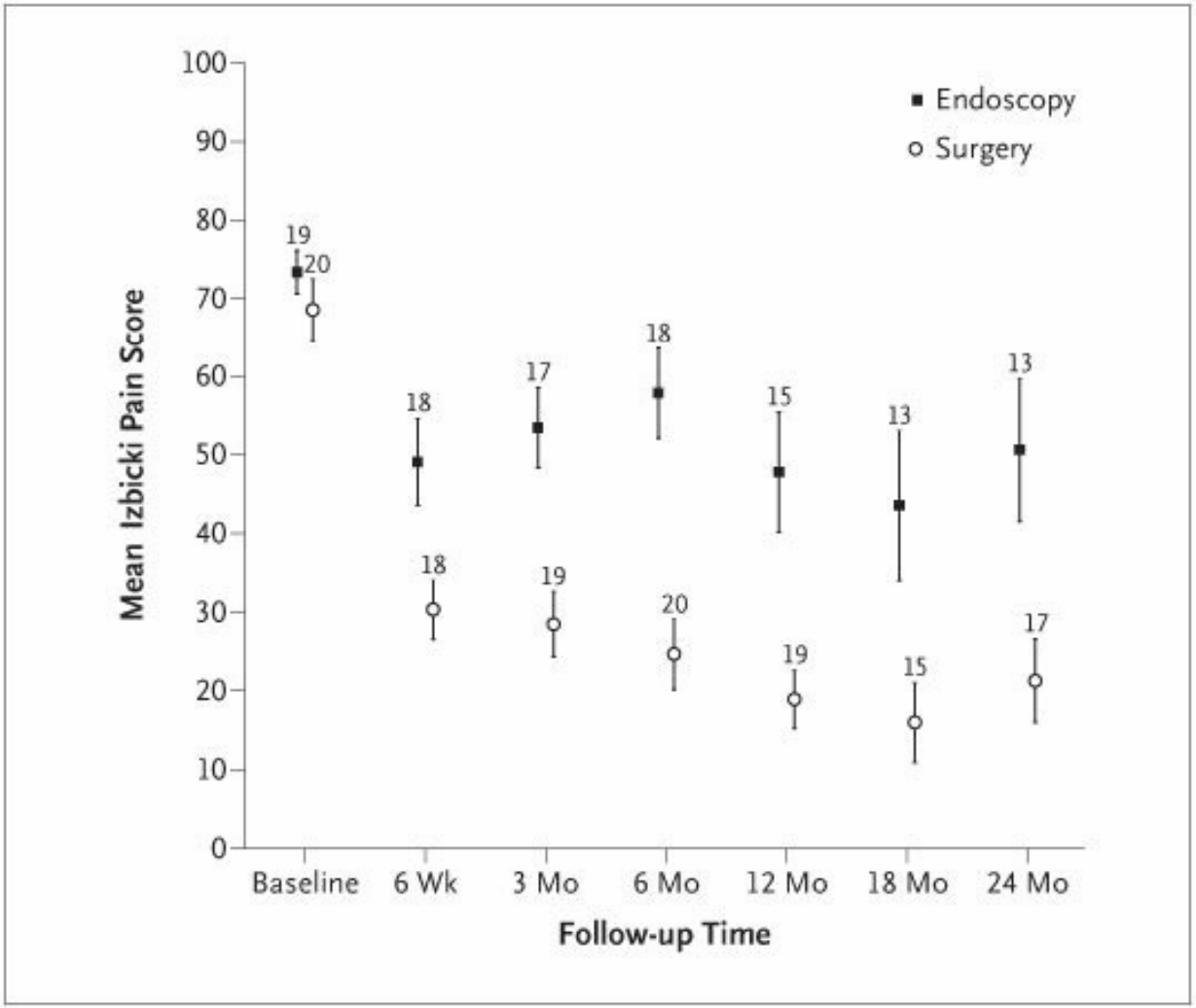
Endoskopia vs oper

Dite et al Endoscopy 2003

- Prospektiivinen, randomisoitu n=72 (140)
- ESWL puuttui
- Kirurgiaan liittyi resektio 80%:ssa
- Endoskopiassa vain 52%:lle stentti ??
- Kirurgiaryhmässä kivun helpotus jnkv parempi ja pulskistuivat hieman paremmin kuin endoskopiaryhmässä

Endoskopia vs oper

Cahen et al NEJM 2007



Endoskopia vs oper

Cahen et al NEJM 2007, Gastroenterology 2011

- Randomisoitu, n=39
- Ekskluusio: Caputin ongelma ??
- Tiehytstenttausaika vain mediaani 27 vk ??, 3 kk välein vaihto, sappitiestentti
- 79kk seuranta, 7 kuoli, 1 hävisi seurannasta
- Tiehytstriktuura jäi jäljelle endoskooppisessa hoidossa – puolet potilaista leikattiin seuranta-aikana
- Eksokriinisessa tai endokriinisessa toiminnassa ei eroa

Endoskopia vs oper

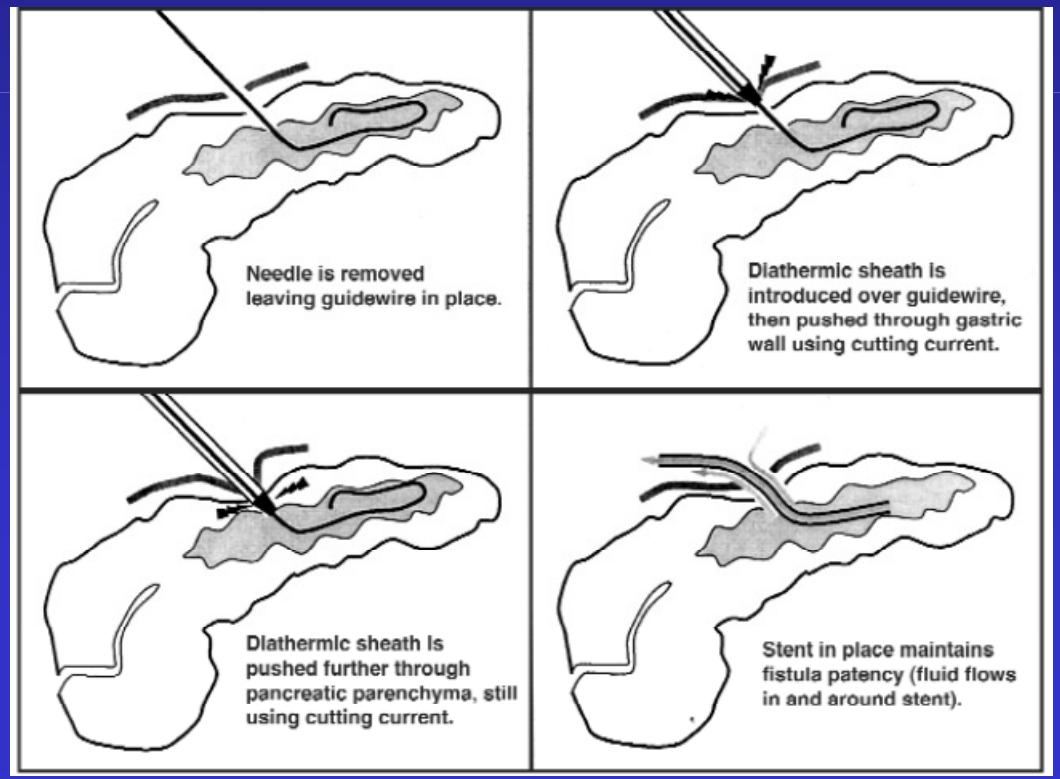
Cahen et al NEJM 2007

- Randomisoitu, n=42
- Ekskluusio: Caputin ongelma ??
- Tiehytstenttausaika vain mediaani 27 vk ??, 3 kk välein vaihto
- Tiehytstriktuura jäi jäljelle endoskooppisessa hoidossa

Endoultraääniavusteinen

Francois et al, Gastrointest Endoscopy 2002

- Pankreatikogastrostomia
- Pankreatikoduodenostomia



PSEUDOCYSTA (PC)

- Nestekertymä, jossa ei ole epiteeliseinämää
- Johtuu haimatiehyen ekstravasaatiosta
- Käsittää >80% haiman kystisistä muutoksista
- Muut:
  - Benigni ja maligni kystinen neoplasia
  - Kongenitaalinen kysta
  - Retentiokysta

PC hoito

1) Kipuilu
2) Kasvava
3) PC infektio
4) Intrakystinen vuoto
5) PC aiheuttaa sappi- tai suolitukoksen
6) Ei voida erottaa neoplasiasta

PC hoito

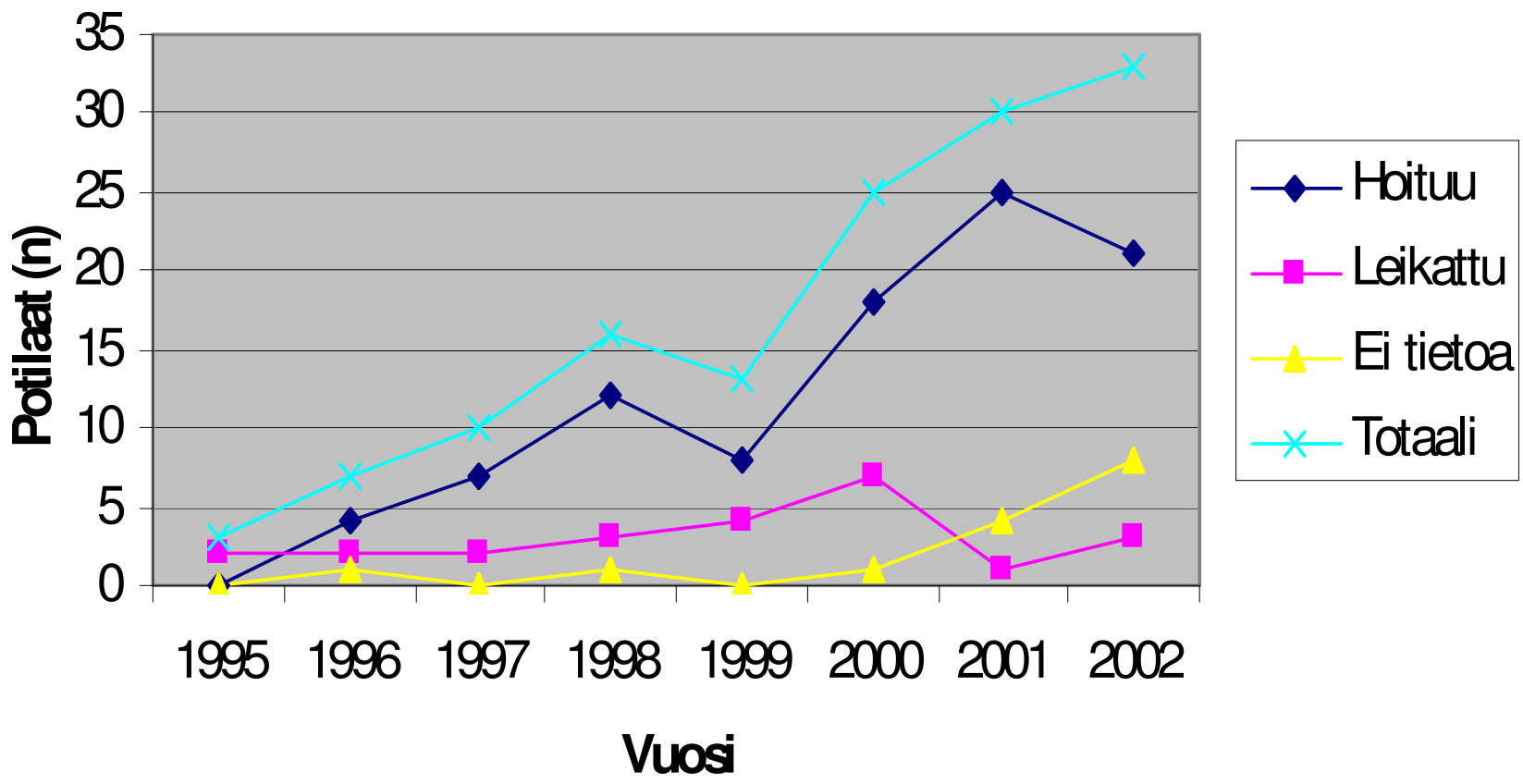
- Perkutaaninen punktio tai drenaasi
  - Ongelmana residiivit tai pancreaticokutaaninen fisteli
- Endoskooppinen PCgastrostomia 1982
  - 2 kpl 10 Fr saparokatetria
  - Jos infektoitunut, nasokystinen dreeni
- Transpapillaarinen drenaasi 1984
  - 60-80%:ssa PC yhteydessä haimatiehyeeseen

PC-potilaat 1995-2002
Meilahti, endoskopiayksikkö

- Krooninen pankreatiitti: 102 (74%)
- Akuutin pankreatiitin jälkitila: 27
- Muu syy: 8

  - etiologia tuntematon 3
  - haimaruptuura 2
  - postoperatiivinen 3

  (1 splenektomia, 1 pc-gastrostomia, 1 caudaresektio)

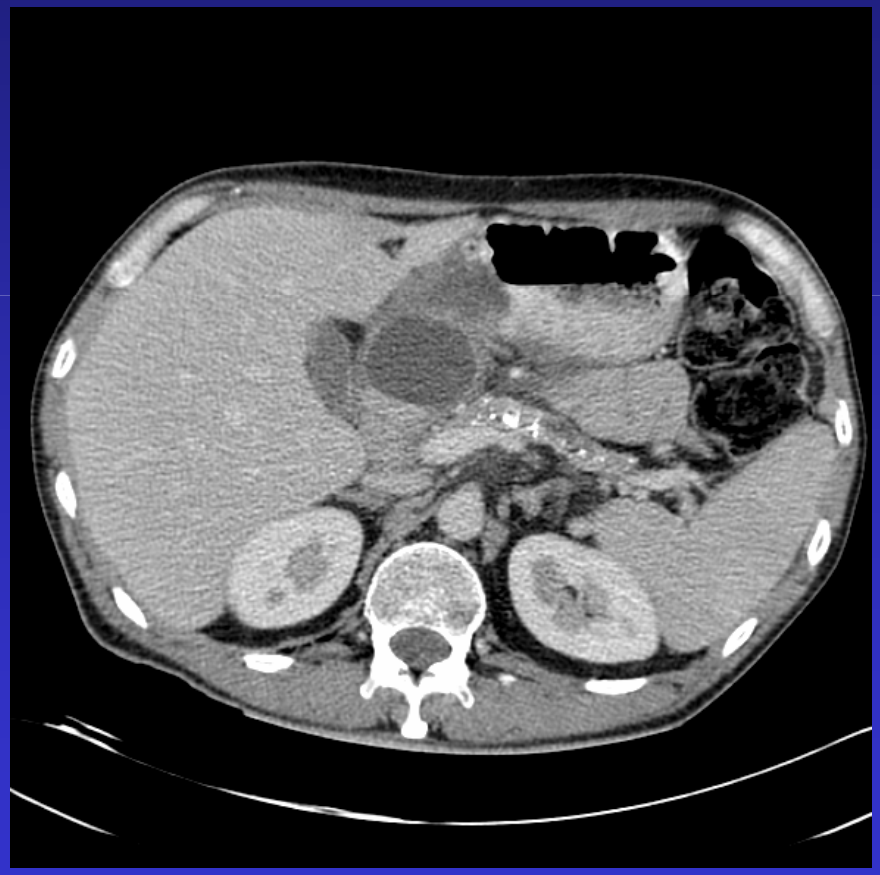

Endoskopiahoitotulos vuosittain
Potilaat (n)
35
30
25
20
15
10
5
0
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
Vuosi
Hoituu
Leikattu
Ei tietoa
Totaali

Seuranta

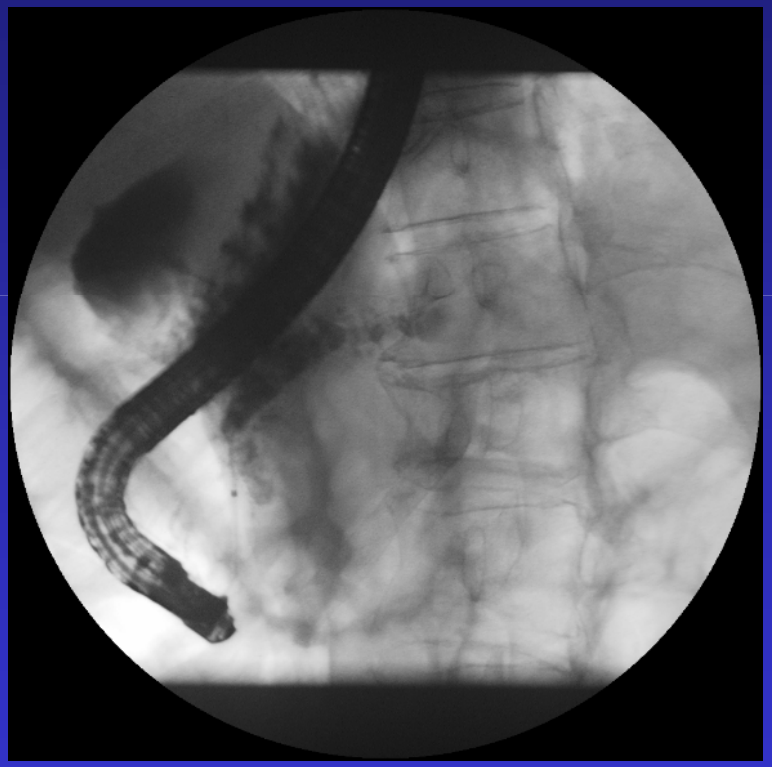
- Aika viimeisen endoskopian jälkeen 10,5 kk (0,5-60)
- Oireeton: 98
- Lieviä oireita johtuen haimasta: 20
- Paljon oireita johtuen haimasta: 4

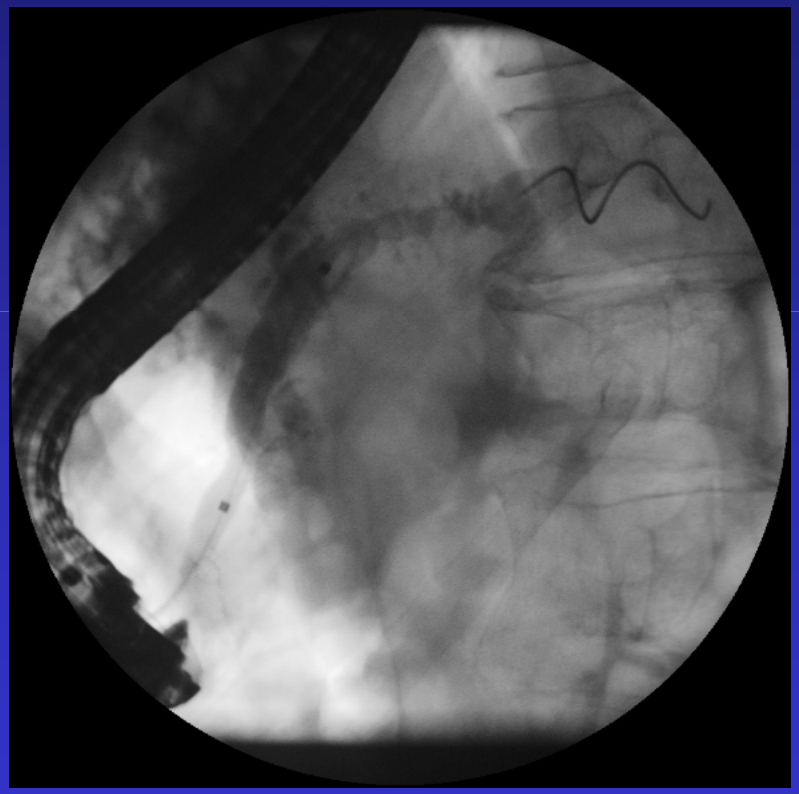
- Rtg: ei pseudokystaa (tai mitätön): 80

Caput PC, kr pankreatiitti

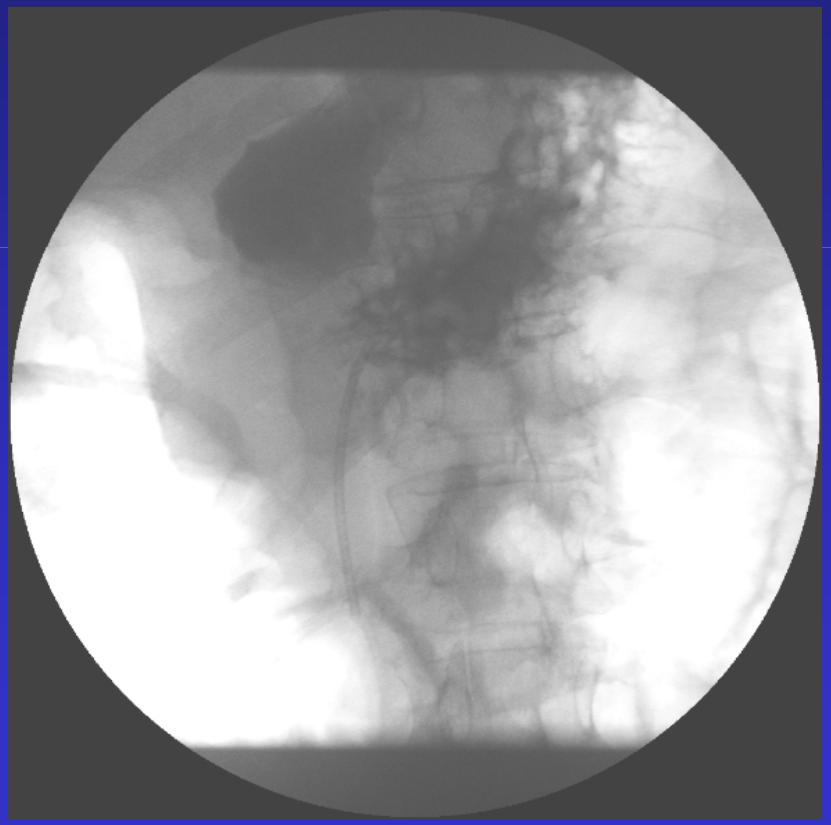


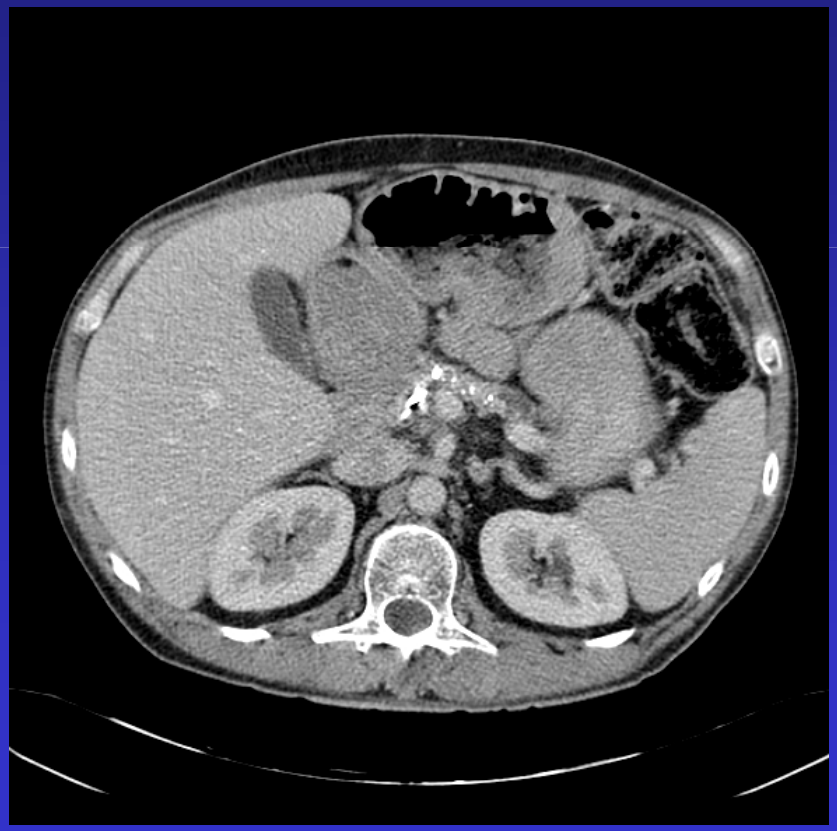
Caput PC, kr pankreatiitti



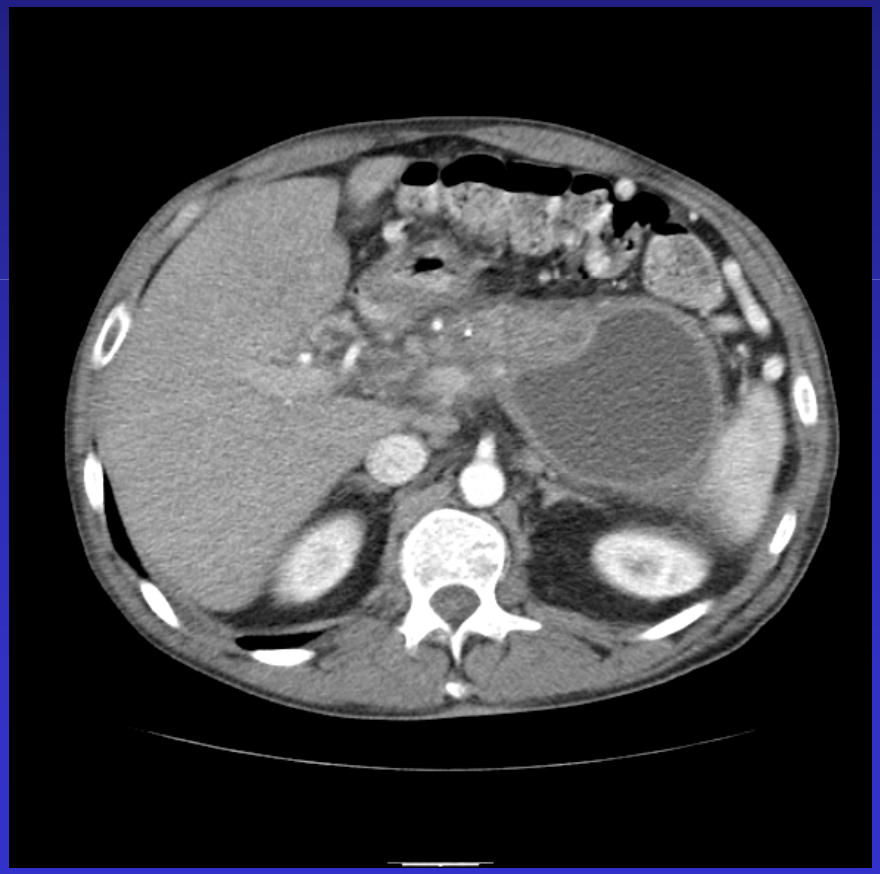


Yhteys PC:aan
Haimatiehytstentti auttaa

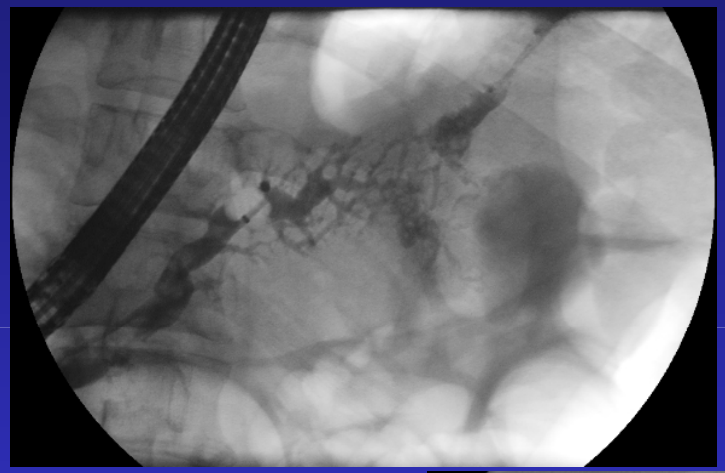


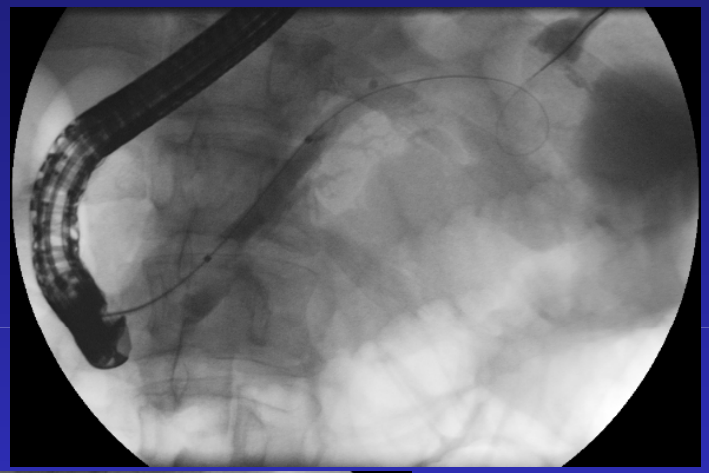


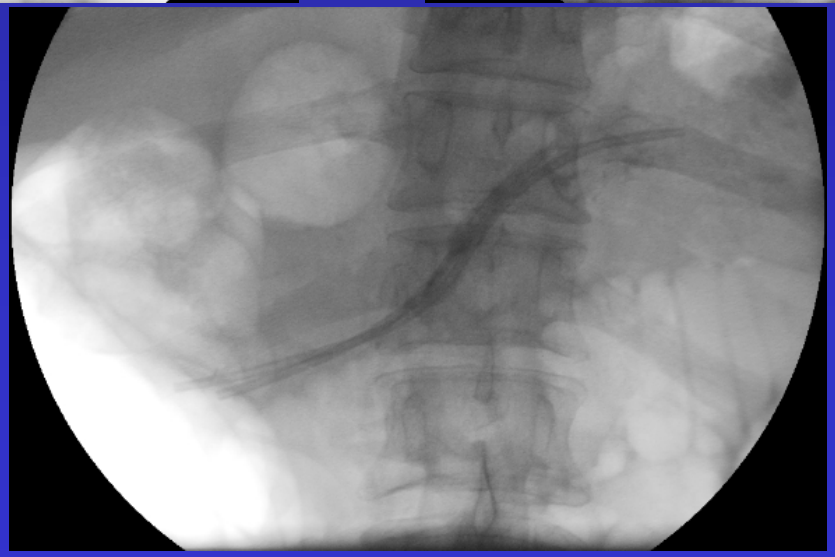
Infektoitunut caudan PC



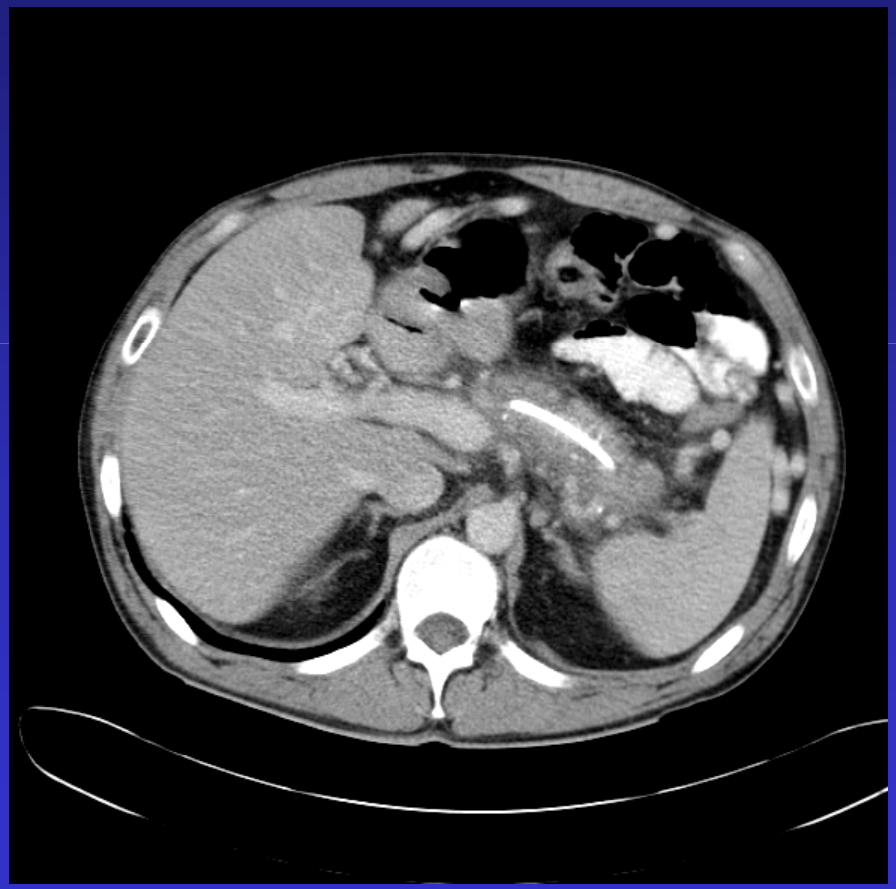
Infektoitunut caudan PC - ERCP



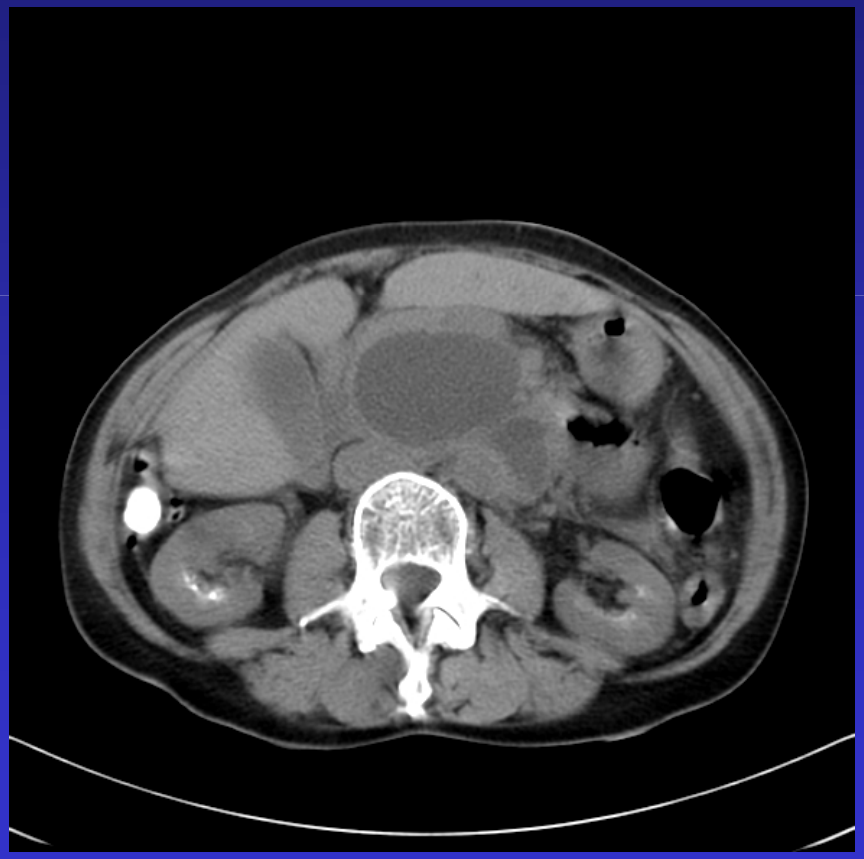




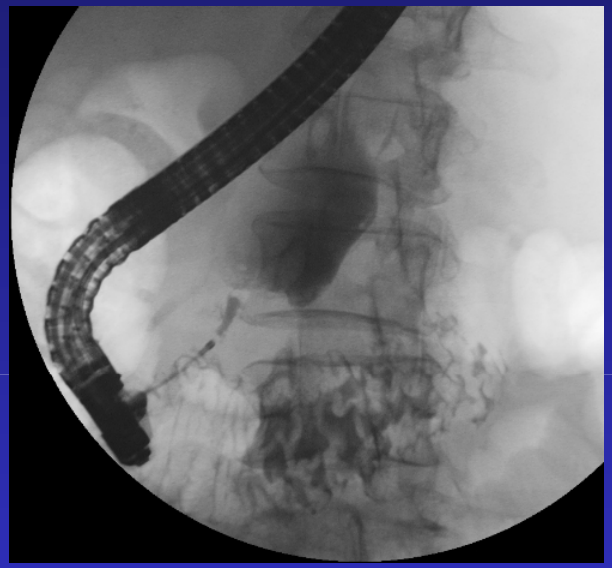
Infektoitunut caudan PC - parantunut

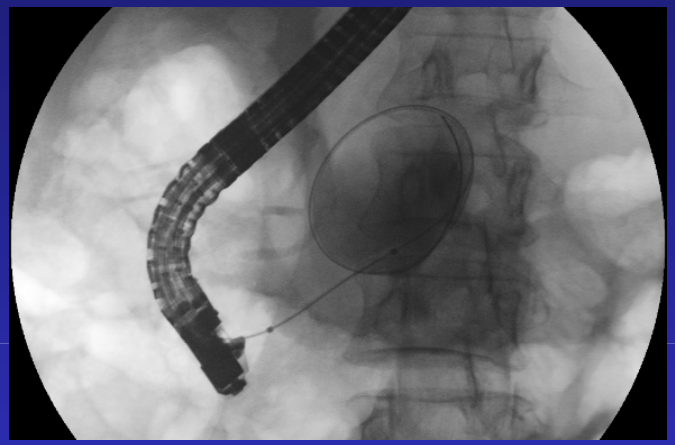


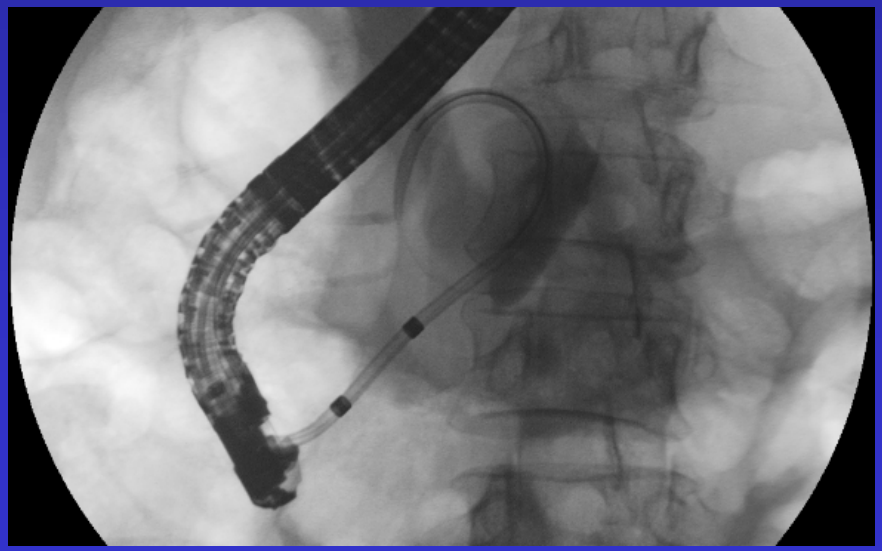
Caput PC- tiehytyhteys



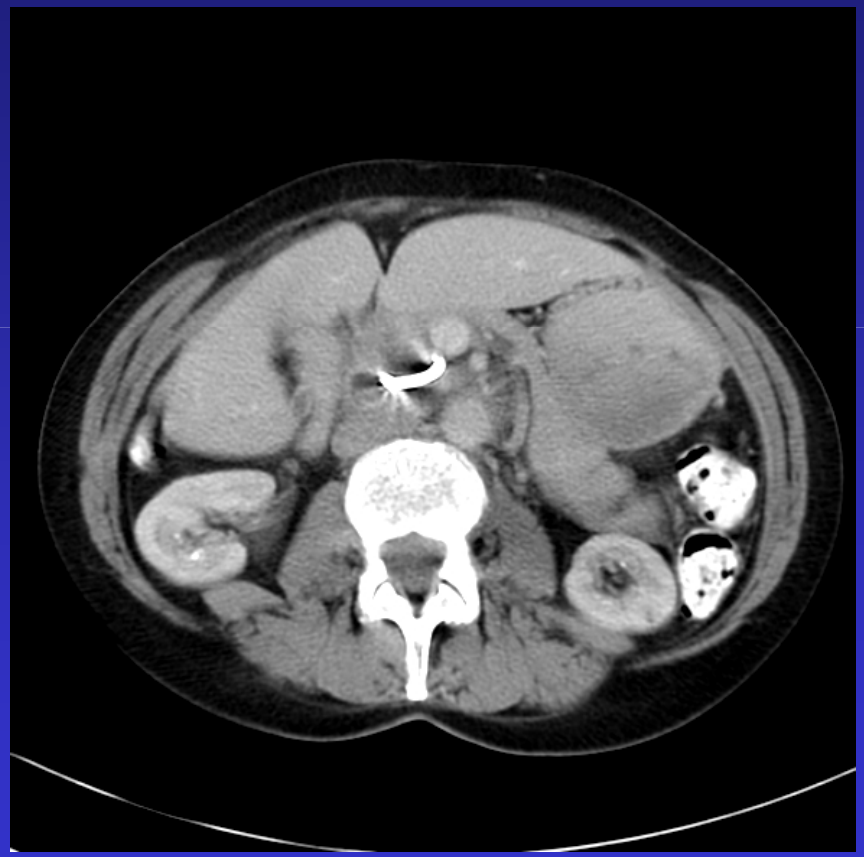
Caput PC- tiehytyhteys



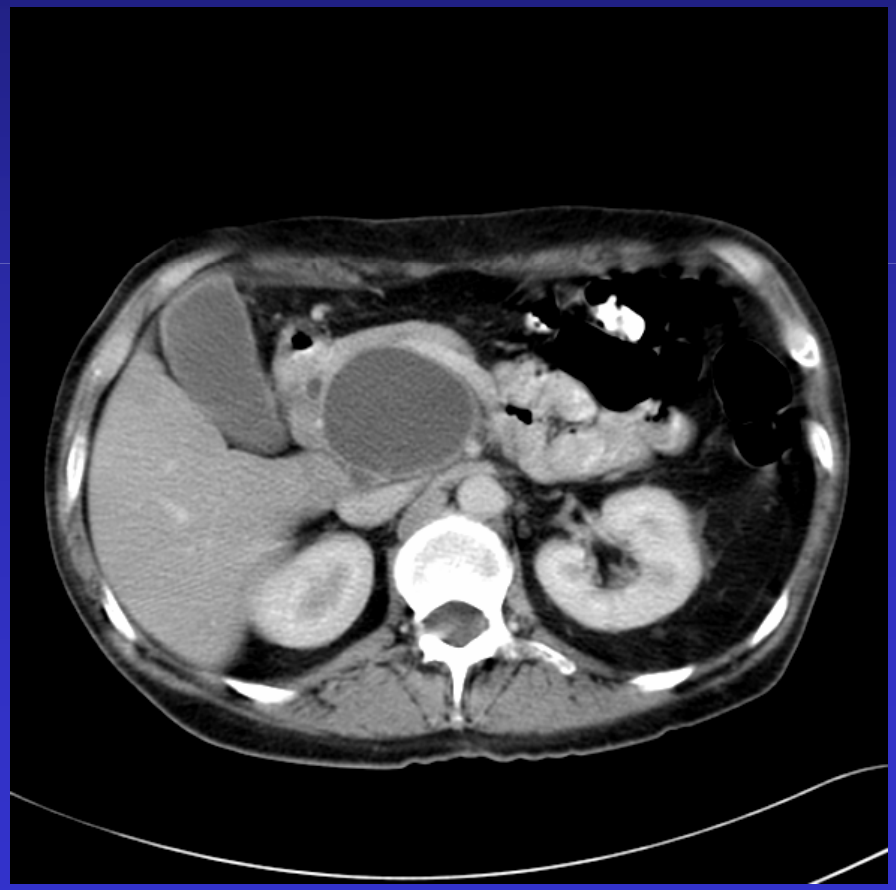




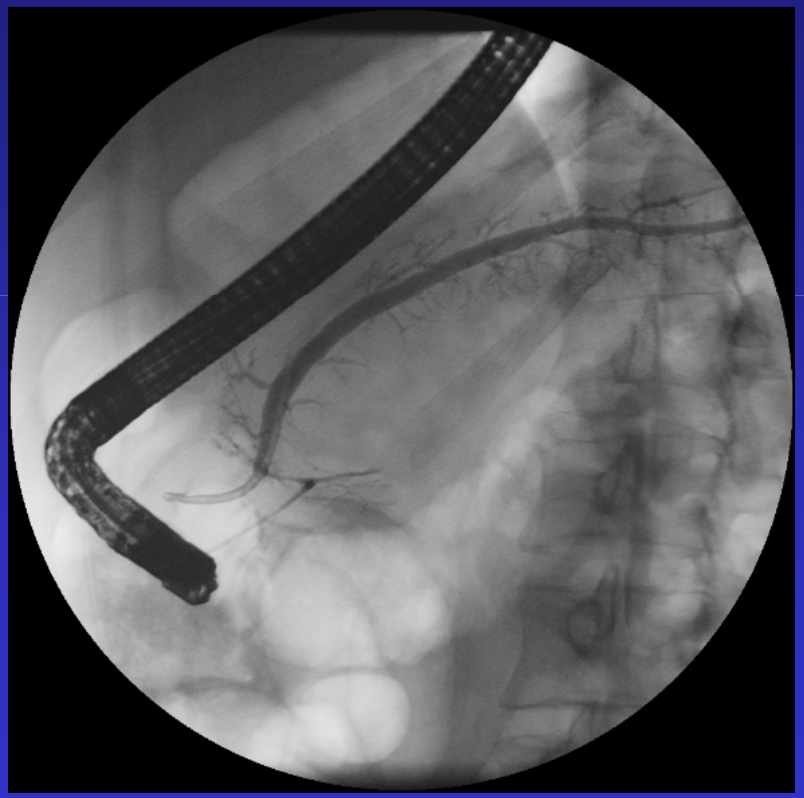
Caput PC- parantunut

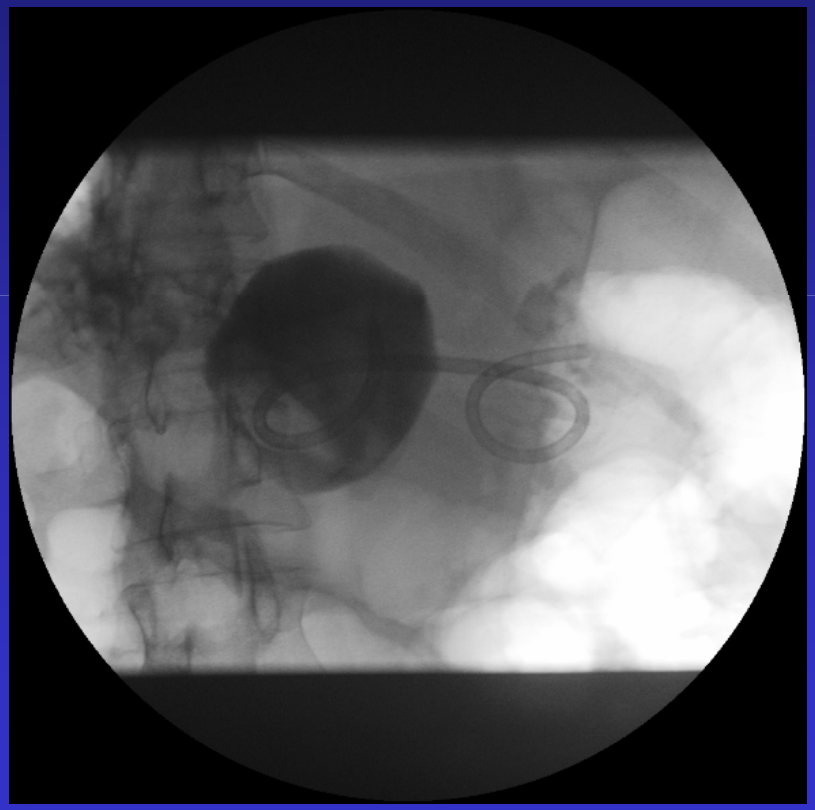


Caput PC



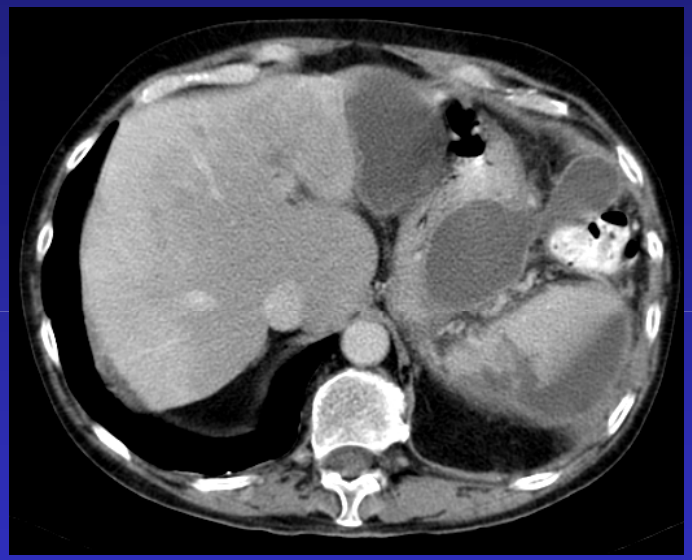
Haimatiehyt, ei yhteyttä, tiehytstenttaus ei auta.

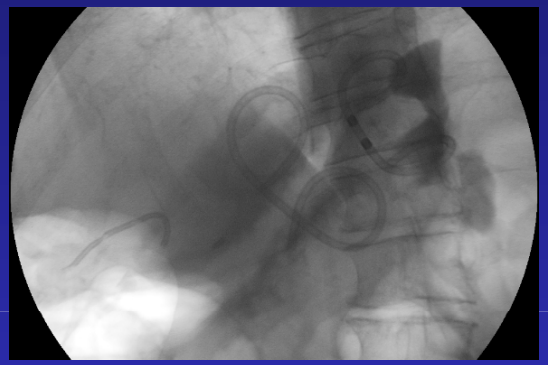


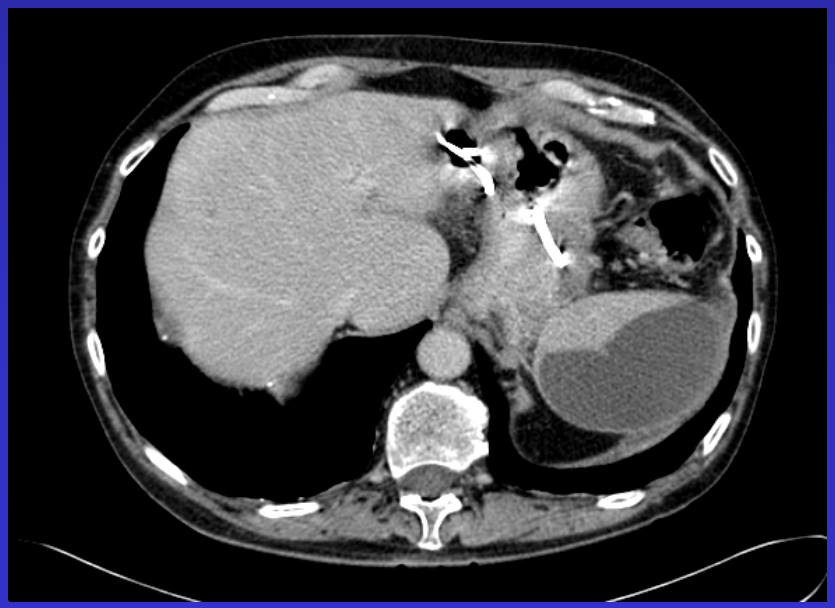


PCduodenostomian jälkeen paranee

Infektoitunut PC ventrikkelin kiertäen







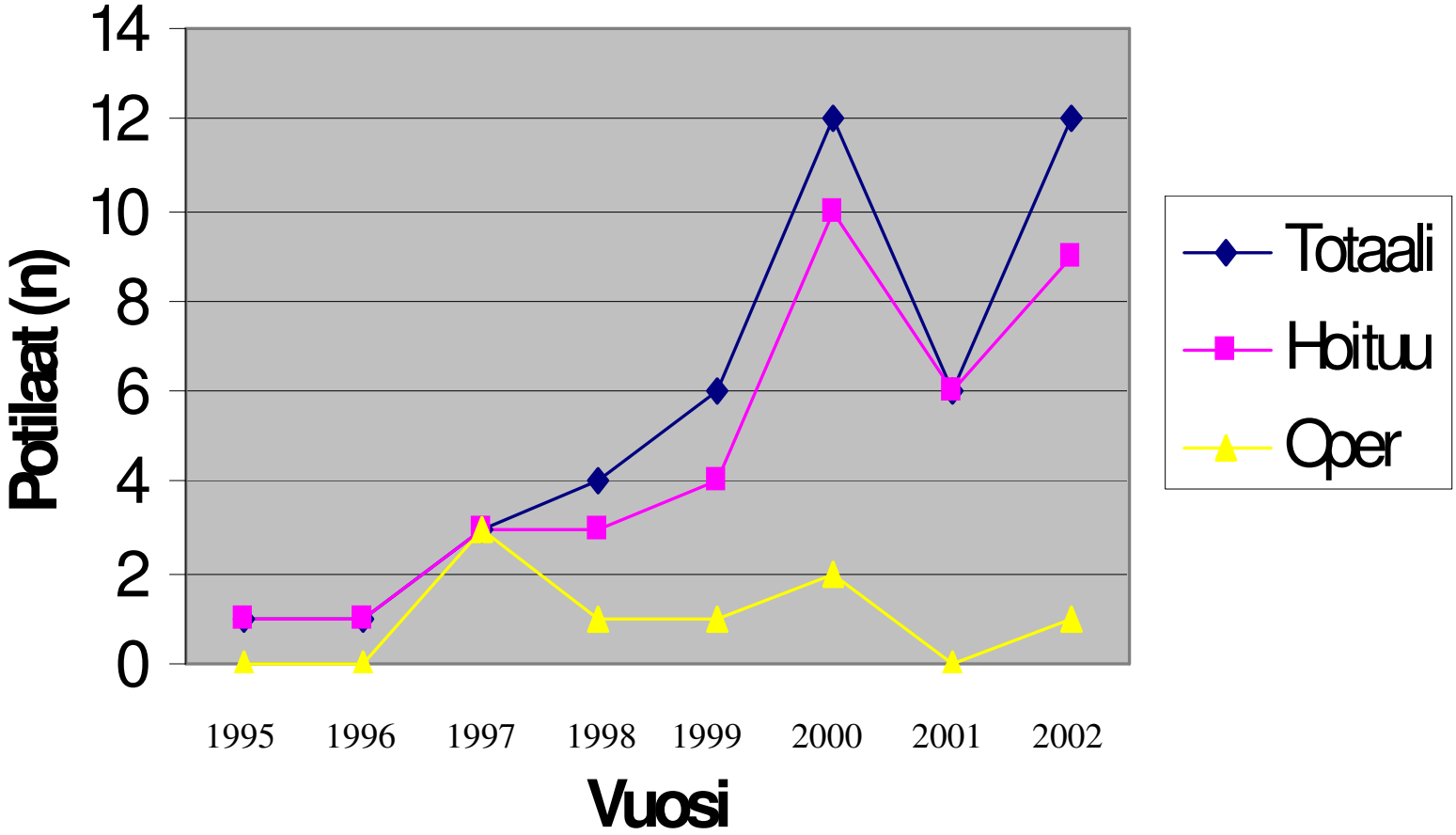
Haimafistelipotilaat 1995-2002 Meilahti endoskopiayksikkö

- Krooninen pankreatiitti 16 (39%)
- Akuutin pankreatiitin jälkitila 8
- Postoperatiivinen 21
  - Nekrosektomia 10
  - Caudaresektio 6
  - Splenektomia 2
  - Laparotomia 2
  - AAA 1

Oireisto

• Kipu	18
• Infektio	18
• Dreenieritteen amylaasi koholla	18
• Haima-ascites	11
• Pleuraneste	7

Fistelien endoskopiahoitotulos vuosittain

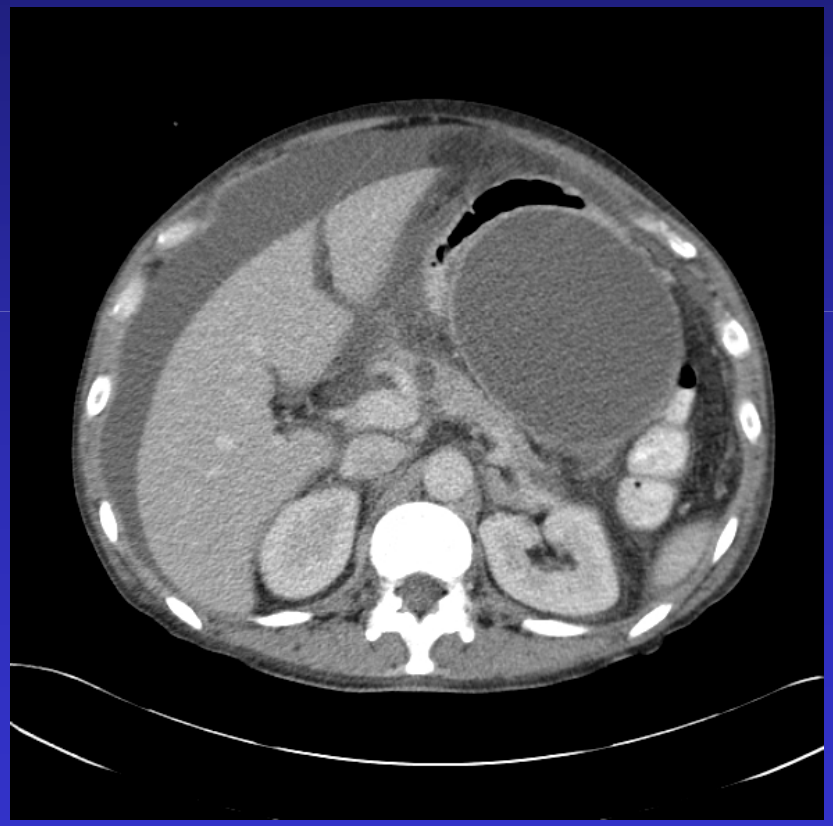


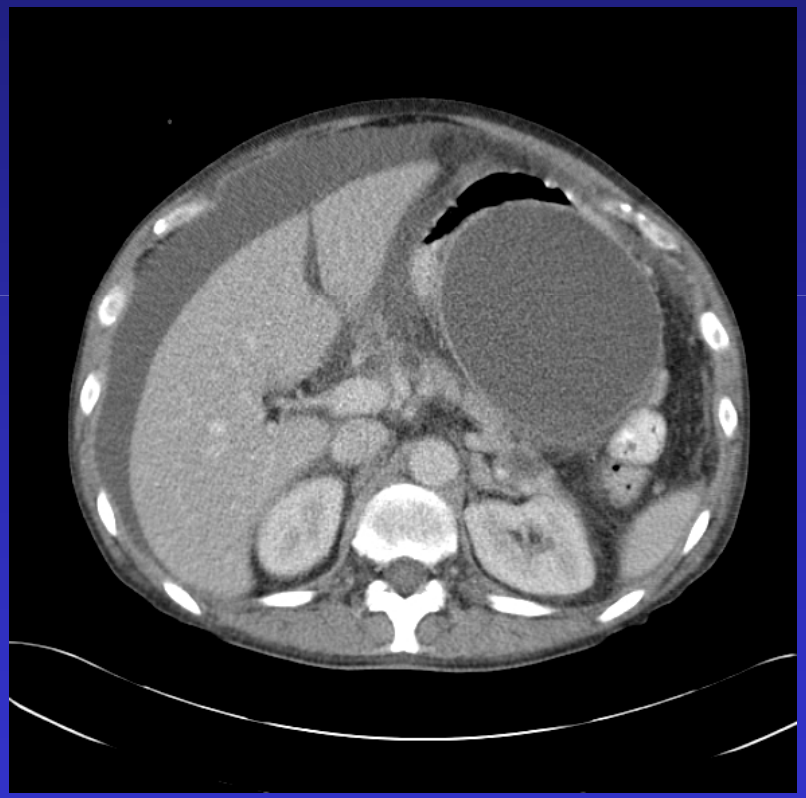
Seuranta (n=33)

- Aika viimeisen endoskopian jälkeen 8 kk (0-39)
- Oireeton 27
- Lieviä vatsaoireita 6
- Paljon oireita 0

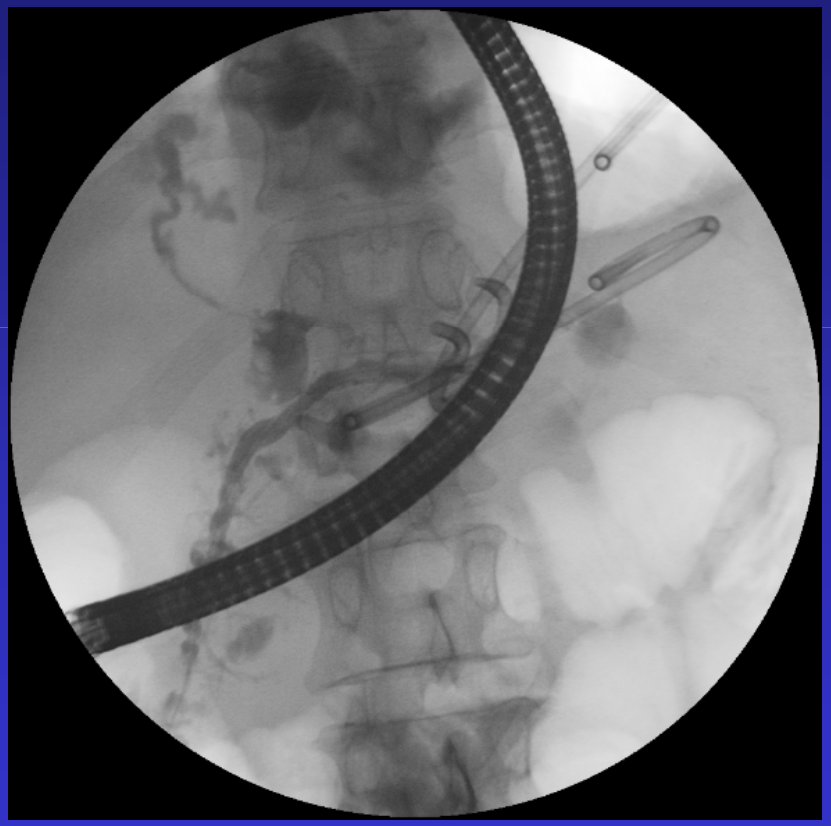
- Rtg: ei fisteliä (tai mitätön) 32

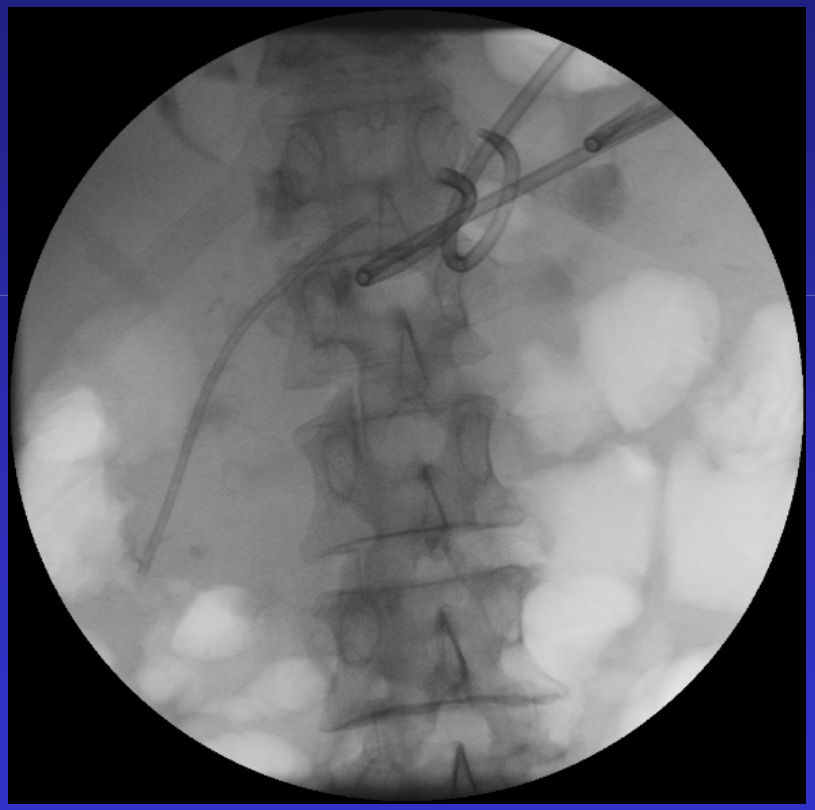
Haima-ascites



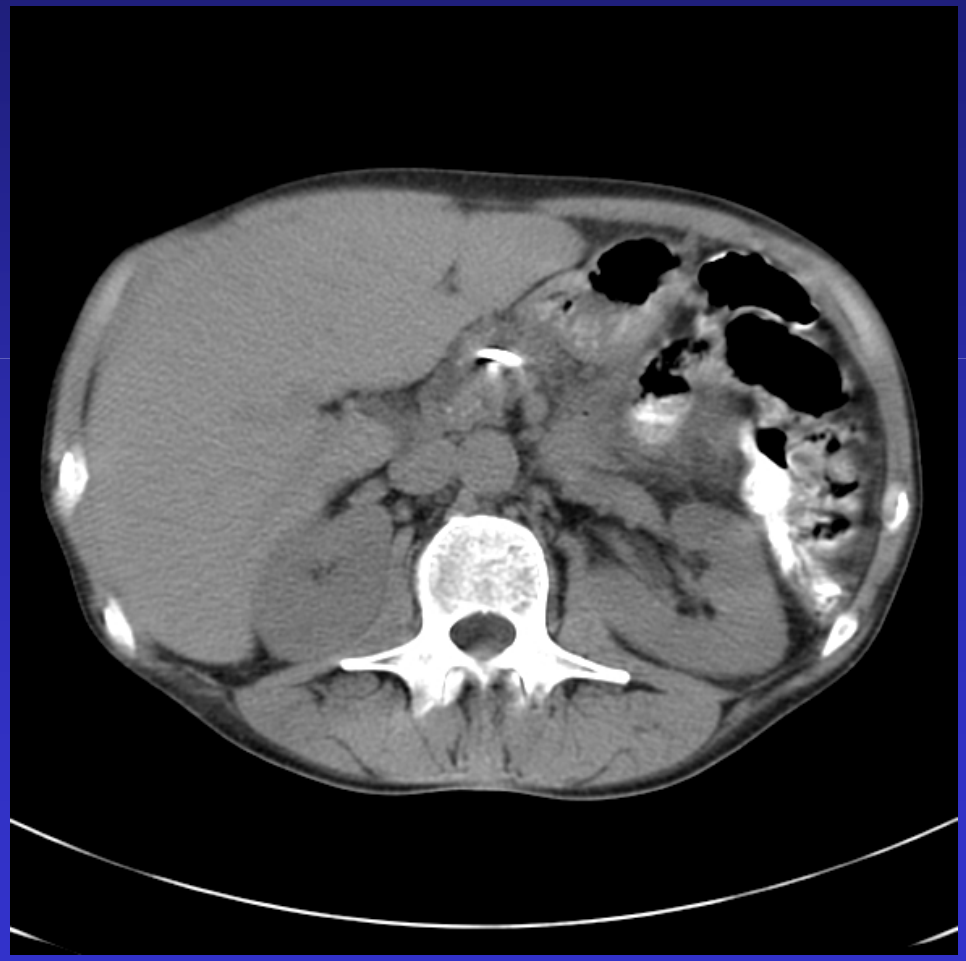


Ascites - ERCP

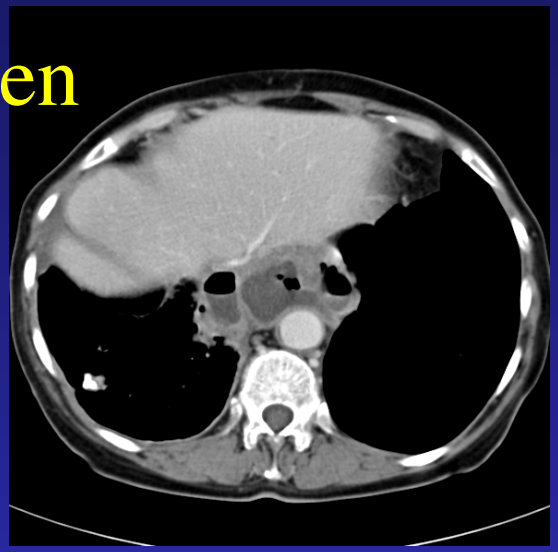


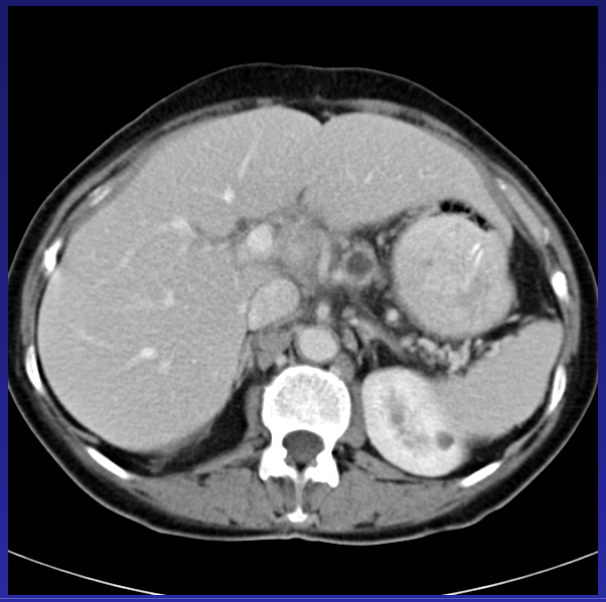


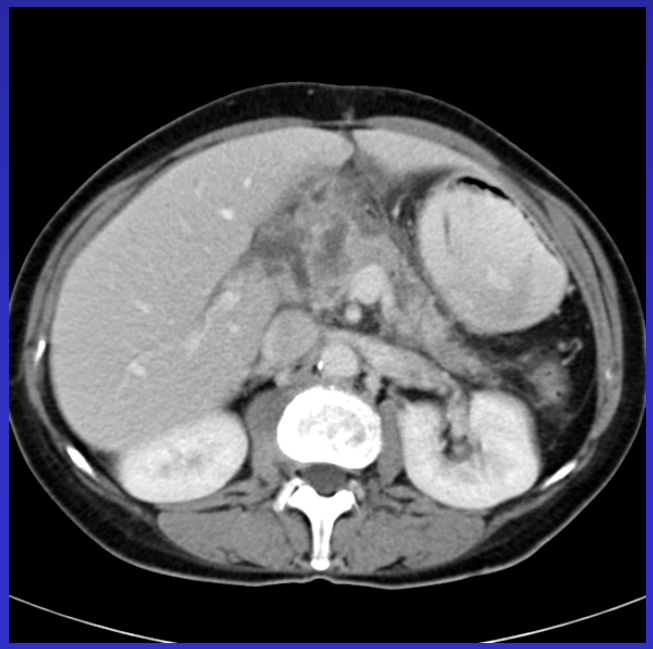
Ascites parantunut



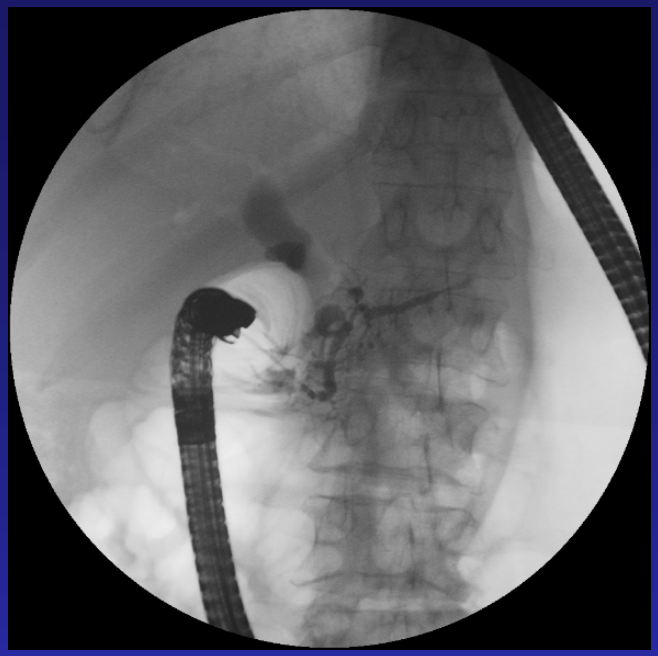
Pankreatiko-mediastinaalinen fisteli

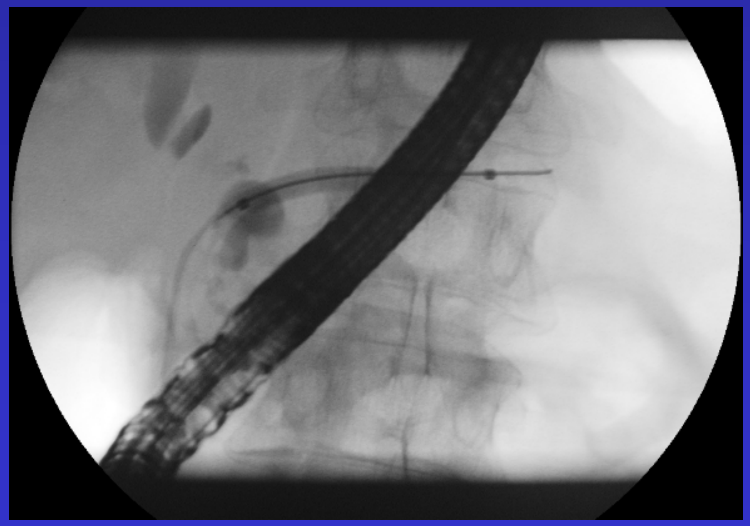


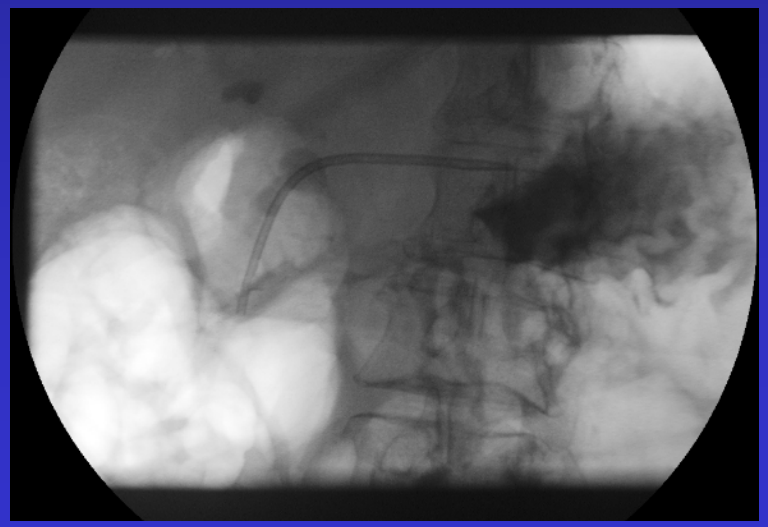




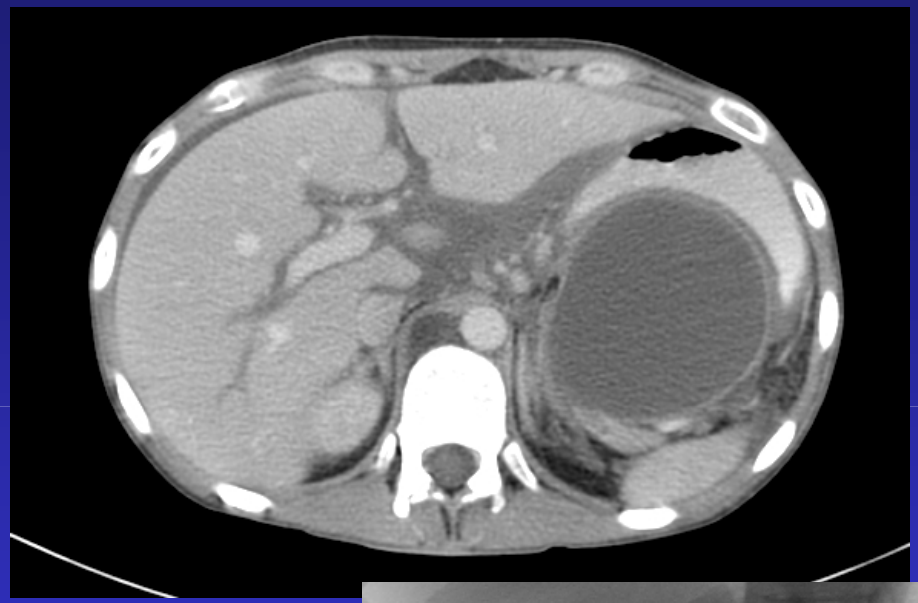
Pankreatikomediastinaalinen fisteli ERCP

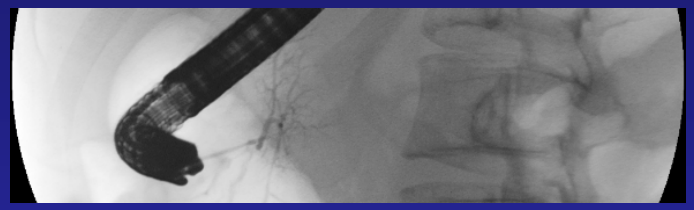


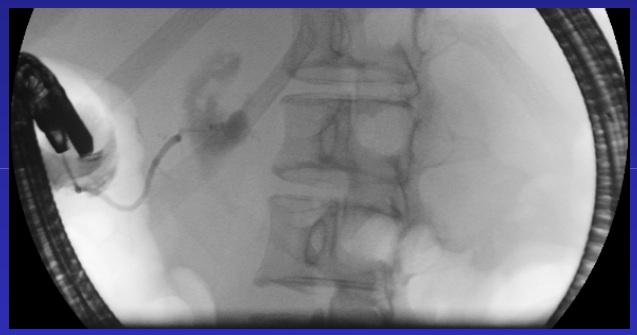


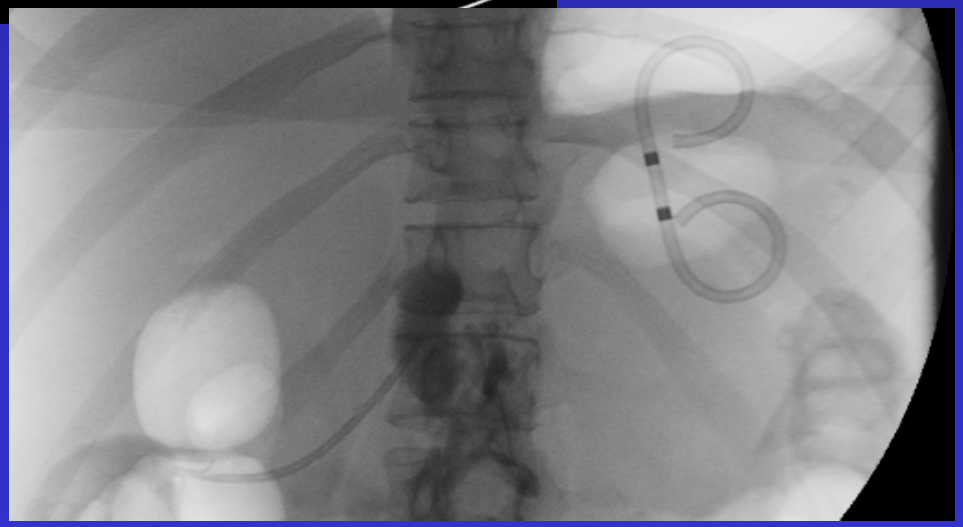


Divisum, haima-ascites - ERCP







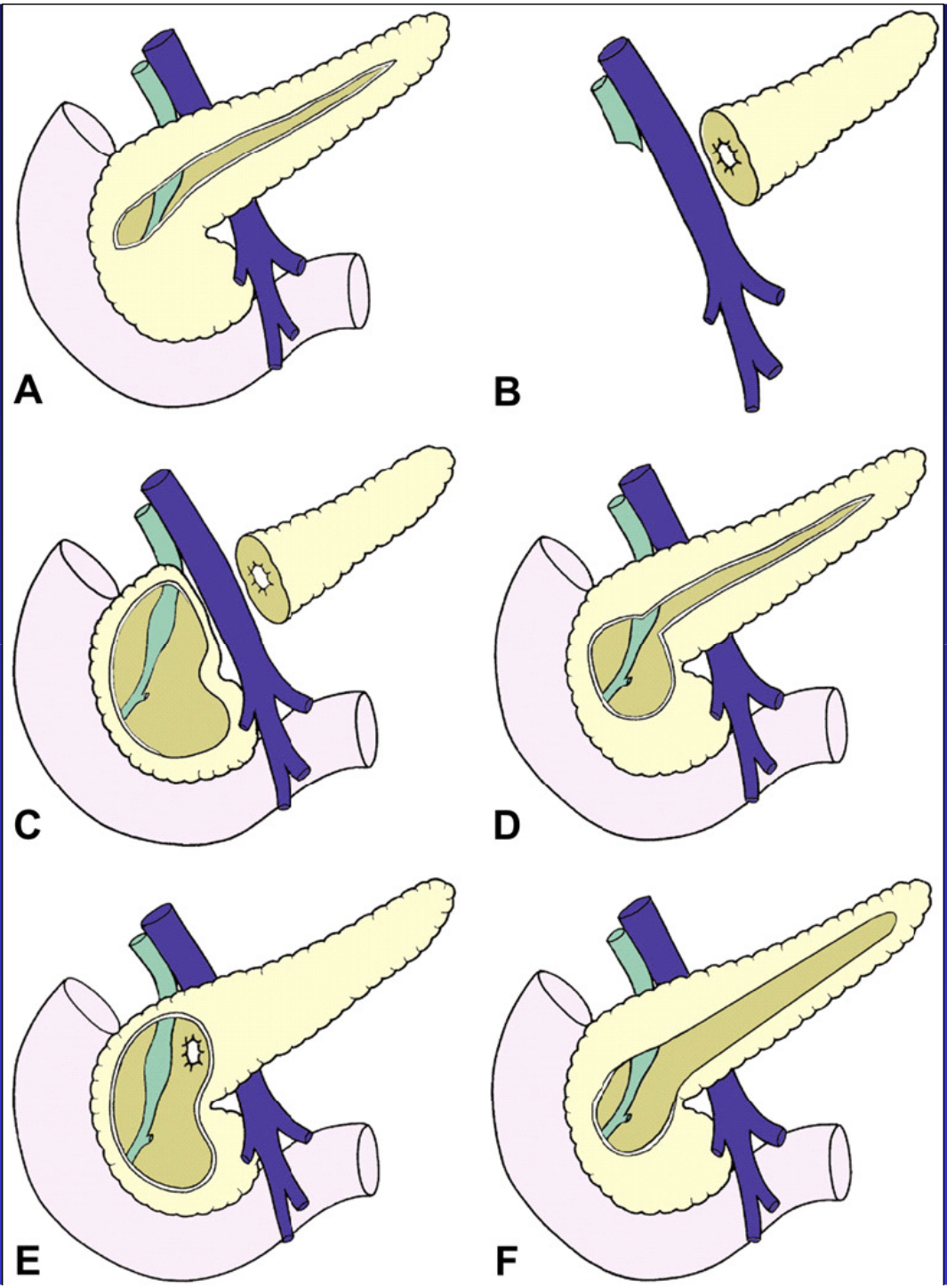


Kirurgiset menetelmät

- Tiehyt-drenaasi
  - Pitkittäinen wirsungojejunostomia (Partington-Rochelle, Puestow)
- Tiehyt-drenaasi + resektio
  - Pancreaticoduodenektomia (Whipple)
    - Pylorus-saving
  - Pitkittäinen wirsungojejunostomia + osittainen haiman pään resektio (Frey)
  - Duodenumin säästävä haiman pään osittainen resektio (Beger)
- Resektio
  - Totaali haiman poisto

Partington-Rochelle

Pancreatico-duodenectomia



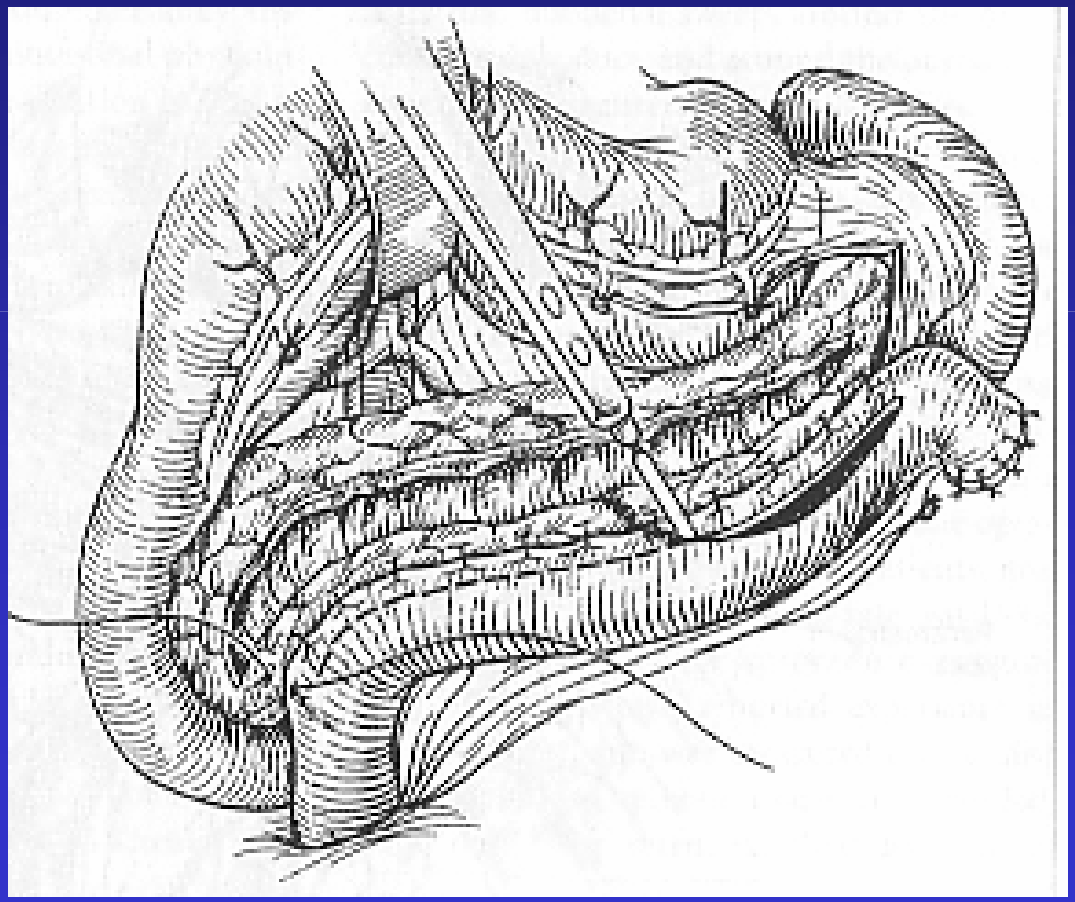
DPPHR = Beger

Frey

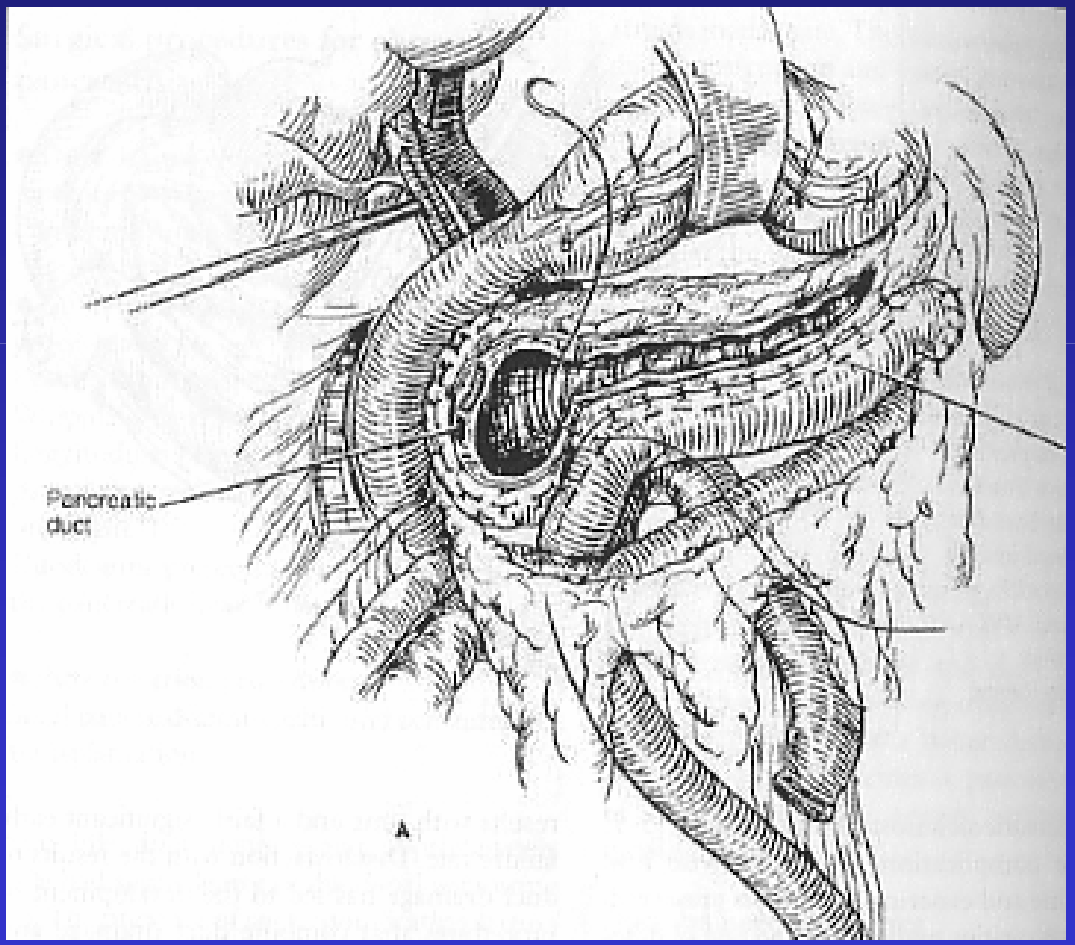
DPPHR-modifikaatio = Berne

V-excisio = Izbicki

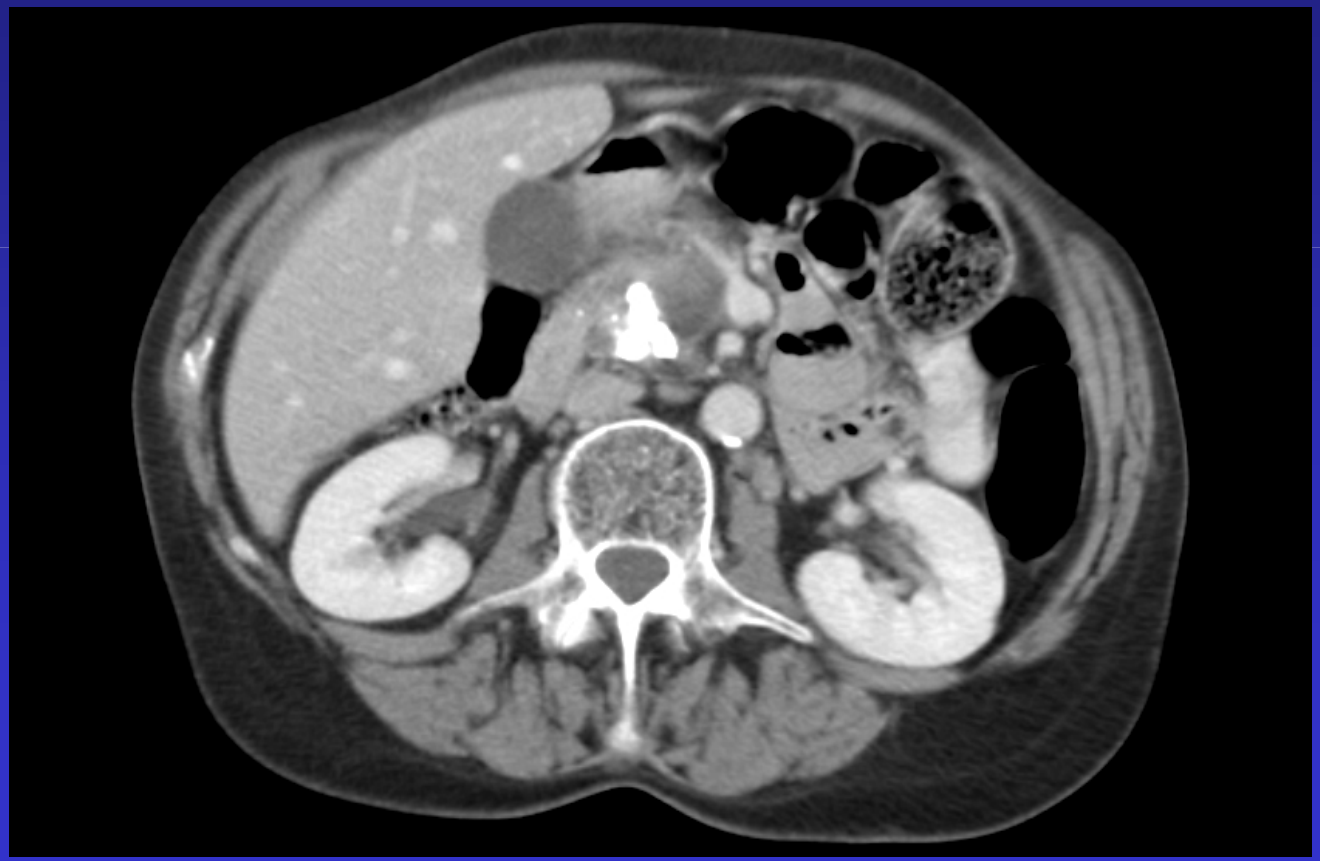
Wirsungojejunostomia



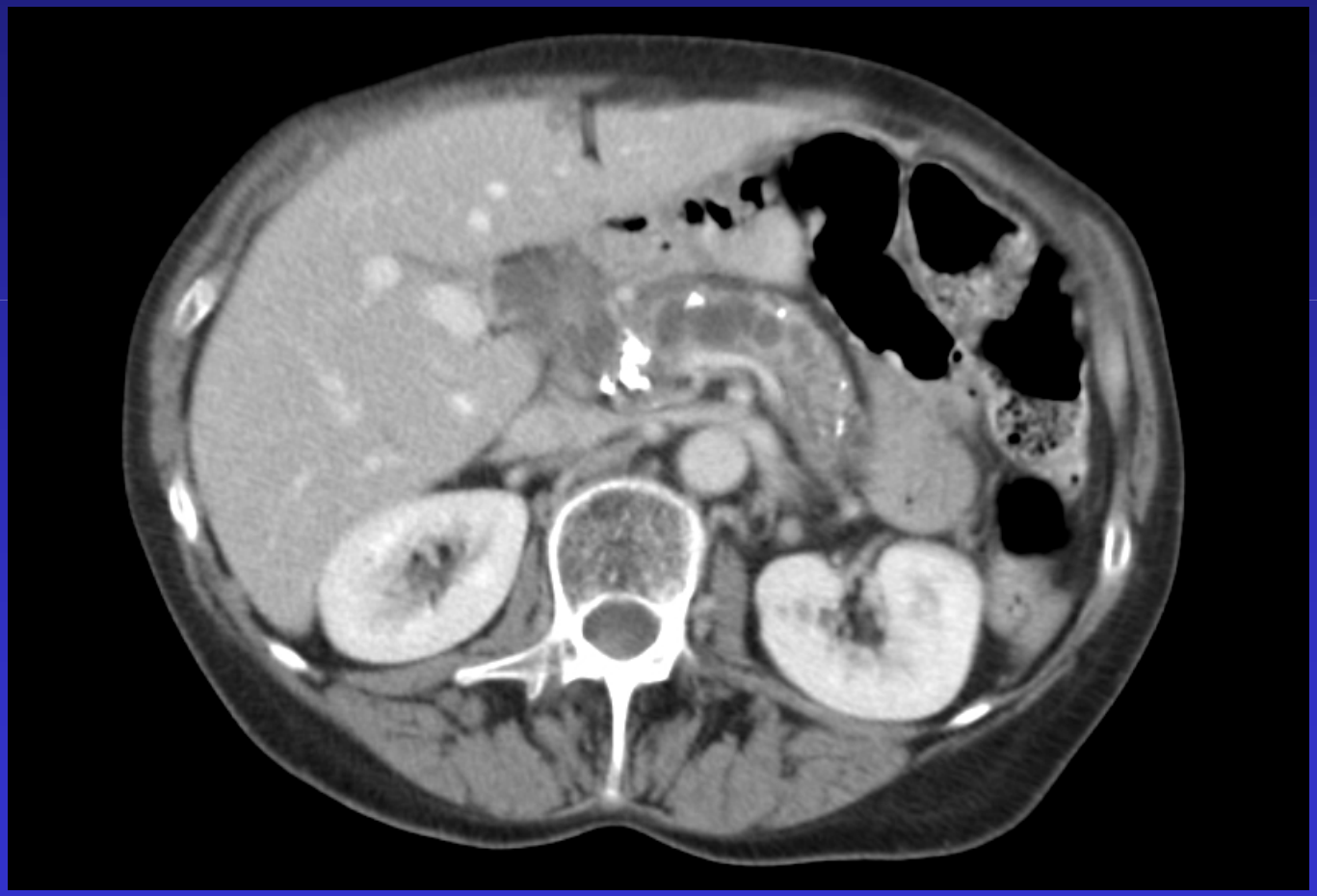
Frey procedure



Frey I



Frey II



Randomisoituja kontrolloituja KP:n hoitotutkimuksia

VUOSI	Ryhmä 1	Ryhmä 2	Kipuhelpotus	Seuranta	Potilaat
1995	PPPD	Beger	B ppi 75 vs 40%	6 kk	40
2006	PPPD	Beger	Sama n 80%	12 kk	40
1998	PPPD	Frey	Sama n 95%	24 kk	60
1995	Beger	Frey	Sama n 100%	36 kk	42
2005	Beger	Frey	Sama n 90%	9v	74
2003	Endosk, ei ESWL	Oper	Oper ppi 85 vs 61%	5 v	72
2007	ESWL + endosk	LPJ	Oper ppi 75 vs 53%	24 kk	39
2007	ESWL + endosk	ESWL	Sama n 55%	50 kk	55

PPPD = Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy

Frey / Whipple (pylorus-saving)

Strate et al Gastroenterolgy 2008

- Randomisoitu, n=61
- Haiman caputin ongelma
- Sairaalakomplikaatio
  - Frey 19% vs Whipple 53%
- Kipu väheni molemmissa 95%:lla
- Yhtä hyviä pitkäaikaistuloksissa

- Koska pankreatikoduodenektomiaan liittyy suurempi postop morbiditeetti ja viedään enemmän haimakudosta (ekso ja endokr insuffisienssi), voisi suositella säästävämpää Frey -leikkausta

Kr haimatulehdus ja sappitiestriktuura

- Harjairtosolut
- 1 muovistentti
- 1 kk joko yhteensä 3 muovistenttiä tai päällystetty metalliverkkoproteesi
- 3 kk yhteensä 6 muovistenttiä tai metalliverkkoproteesin tarkistus

Kr haimatulehdus ja sappitiestriktuura

- Mikäli muutoinkin päädytään operatiiviseen hoitoon tai jos sappitiestriktuura uusii niin hepatikojejunostomia on hyvä vaihtoehto

Johtopäätös: Endoskooppinen hoito

- Ensisijainen hoitokeino
- Haimatien dilataatio, stentti 1-useita
- Morbiditeetti pienempi kuin operatiivisessa hoidossa
- Ei sulje pois operatiivista hoitoa jatkossa
- Jos stenttaus helpottaa oireita mutta striktuura uusii sitkeästi, todennäköisesti myös operatiivinen hoito (wirsungojejunostomia) auttaa

Johtopäätös: Kirurginen hoito

- Kirurgia jos endoskooppinen hoito ei onnistu
- Kun epäily neoplasiasta
- Pitäisi hoitaa haimatiehytstriktuura samalla

Harkittavaa...

- Oireeton pseudocysta
- Vaikka PC / fisteli saadaan korjattua, jatkaako KP oireilua ja korjautuuko se leikkauksella?

Harkittavaa...

- Endoskopiassa stenttaus- hoitoajat?
- ESWL yksin
- Metalliverkkostentti kr pankreatiitissa
- Endoskopiaultraääni-avusteinen pankreatogastrostooma tai pankreatoduodenostooma
- Tähystäminen haimatiehyen sisään ja kiven murskaus ?

Harkittavaa…

- Pitäisikö nuoret potilaat leikata nopeammin
- Missä vaiheessa tapahtuu haiman ”burnout”
- Hoitokäytäntöjä paljon erilaisia ja prospektiivisia randomisoituja töitä on vaikea järjestää

- Todennäköisesti vasta kokemus selvittää mikä oikea vaihtoehto millekin potilaalle