

Gallvägs- och pankreassjukdomar

Gert Lindell, Kirurgkliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund
Anders Lundqvist, Vårdcentralen Domsjö, Domsjö

Inledning

Symtom från gallvägar och pankreas presenterar sig på många olika sätt, vilket ibland kan leda till differentialdiagnostiska svårigheter i primärvården. Ibland kan akut handläggning vara nödvändig, men många gånger finns tid att bedriva rationell diagnostik steg för steg.

Det okomplicerade gallstensanfallet kan oftast behandlas i primärvården, där behandling med smärtstillande medel, t ex diklofenak, kan ges som injektion eller suppositorium. Patienter som är i behov av upprepad akut behandling eller med tecken på komplikation (feber, ihållande smärta eller ikterus), bör remitteras för eventuell inläggning.

Den akuta pankreatiten (gallstensrelaterad eller ej) kan vara svår att skilja från annan akut bukåkomma, och såväl diagnostik som behandling bör anpassas efter svårighetsgraden. Oftast sker även detta bäst inläggande på sjukhus då förloppet är svårt att förutse. Vid kronisk pankreatit är smärtproblematiken central tillsammans med exo- eller endokrin funktionsnedsättning. Dessa patienter kan till största delen behandlas i öppenvård, i okomplicerade fall i primärvården. Det är angeläget att få patienten att sluta dricka alkohol och rökstopp rekommenderas. Kontinuitet i läkarkontakten är därför viktig. Enstaka patienter kan ha nytta av endoskopisk eller kirurgisk åtgärd.

Cancer i gallvägar och pankreas startar ofta med diffusa symtom (diffus buk-, ryggsmärta eller matleda) eller tyst ikterus. Diagnostiskt är ultraljudsundersökning av central betydelse där antingen tumören kan visualiseras direkt eller indirekt, vanligen genom dilatation av gallvägarna. En mindre del (ca 20%) av såväl gallvägs- som pankreascancer är tillgänglig för kurativt syftande kirurgi, oräknat de tidiga gallblåsecancrar som upptäcks accidentellt i samband med kolecystektomi för gallstenssjukdom. Ingreppen är omfattande och innebär lever- eller pankreasresektion. En del patienter kan ha nytta av medicinsk onkologisk behandling, men allra viktigast är de palliativa insatserna. Dessa patienter är inte akutfall, men bör i de flesta fall bedömas av sjukhusspecialist(er), idag vanligen i multidisciplinärt forum.

Gallsten

Gallstenssjukdomen är vanlig i Sverige. I yngre åldrar är det vanligare med gallsten hos kvinnor och det finns en viss ärftlighet. Över 40 års ålder finns gallsten hos omkring 30% av män och 50% av kvinnor, medan könsfördelningen tenderar att jämnas ut i högre åldersgrupper. Det finns också skillnader mellan olika delar av landet med högre incidens i söder än i norr. De allra flesta som har gallsten är symptomfria (80%) och ska inte åtgärdas men hos dem med symtom eller komplikationer utförs > 10 000 kolecystektomier/år i Sverige (1).

Etiologi

Gallstenar bildas vid obalans mellan gallans beståndsdelar kolesterol, gallsalter och lecitin, eller vid försämrad motilitet och gallblåsetömning. De består huvudsakligen av kolesterol, bilirubin eller kalcium och riskfaktorer för gallsten är förutom ålder, kön och hereditet, även högt BMI, förhöjda S-triglycerider, graviditet och kraftig vikt-nedgång. Det absoluta flertalet gallstenar bildas i gallblåsan (> 95%) varifrån stenar i 10–15% av fallen migrerar till koledokus. Stenar i gallblåsan kan ge gallstenskolik eller kolecystit, medan stenar i koledokus innebär risk för pankreatit eller kolangit.

Symtom

En mindre del av alla gallstenar ger symtom, vanligast är gallstensanfall som ses hos ungefär 20% under en 10-årsperiod (2). Ett gallstensanfall uppstår då en sten kilas in i gallblåsehalsen med ökad muskelaktivitet och intraluminalt tryck som följd. Klassiskt anses ett typiskt gallstensanfall utlösas av rökt eller fet mat, lök, äpple och grön paprika men i verkligheten är bilden mer varierad.

Den typiska gallstenssmärtan brukar beskrivas som krampartad under höger revbensbåge med utstrålning till rygg eller höger skulderblad. Ofta följs symtomen av illamående och någon gång av kräkning, och sitter i några timmar till en halv dag. Besvären är ibland mer diffusa och kan vara svåra att särskilja från andra symtom relaterade till exempelvis dyspepsi eller colon irritabile. En del patienter har typiska gallkolikbesvär utan att man kan påvisa stenar. Vissa anser att besvären i dessa fall utlöses av gallvägsdyskinesi men diagnostiken är i detta avseende svår, patofysiologin kontroversiell och effektiva behandlingsstrategier begränsade.

I de fall stenen förblir inkilad i gallblåsehalsen aktiveras fosfolipaser, och man får en sleminneskada med samtidig aktivering av prostaglandinsyntesen och det inflammatoriska systemet. Kolecystiten är alltså inte bakteriell initialt. I denna situation går smärtorna inte över utan får en mer molande karaktär, och feber tillkommer.

Symtomen vid koledokussten är främst gallkolik vilket ses hos ungefär hälften av

patienterna, men om stenen inte passerar ut i tarmen kan gallavflödet försvåras med ikterus och eventuellt kolangit som följd. Mindre än hälften av patienter med akut kolecystit har bakterier i gallblåsan, medan man räknar med att alla med koledokuskonkrement är koloniserade. En sten som blockerar bukspottkörtelns utförsgång kan orsaka pankreatit.

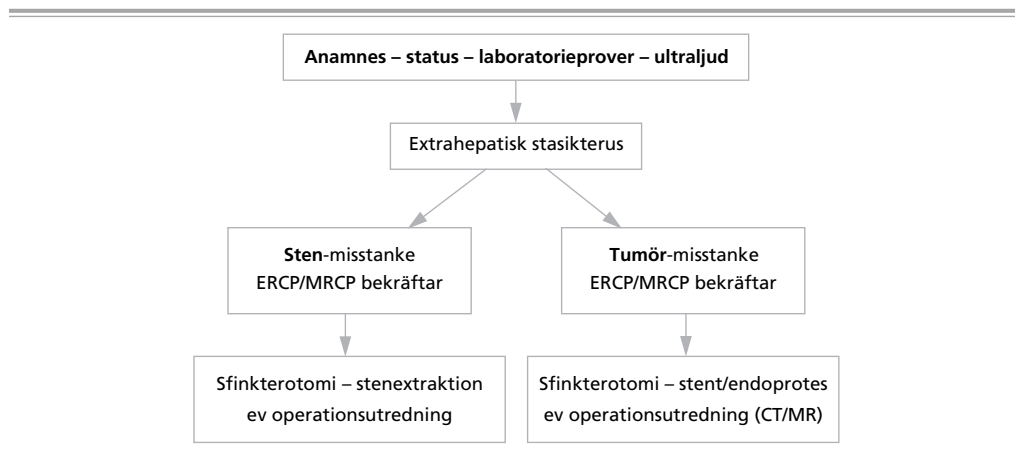
Diagnos

I status finner man palpatorisk ömhet/dunk-/släppömhet under höger revbensbåge av varierande grad beroende på när i sjukdomsförloppet undersökningen utförs. En patient med gallstensanfall har ingen peritonitretning eller feber. Vid kolecystit har man en ömmande, ibland palpabel resistens och varierande grad av lokal peritonitretning, medan en perforerad kolecystit kan ge generell peritonit. Leverprover (aminotransferaser, alkaliska fosfataser, bilirubin och amylas) är oftast normala eller lätt förhöjda både vid gallstensanfall och tidig kolecystit men kan vara ospecifikt förhöjda vid mer uttalad inflammation. CRP stiger successivt vid kolecystit, och vid förhöjt bilirubin och/eller alkaliska fosfataser bör man misstänka koledokussten.

Ultraljud är den enklaste och bästa metoden att fastställa förekomsten av sten i gallblåsan, och vid den akuta kolecystiten är den typiska bilden en utspänd gallblåsa, som ömmar när ultraljudsproben läggs mot gallblåsan, med förtjockad ödematös vägg. Såväl den radiologiska som den kliniska bilden kan vara svårtolkad hos patienter som sedan mer än några dagar medicinerat med antiflogistika. Ultraljud är inte lika bra på att påvisa koledokussten (ca 1/3 missas), men vid mekaniskt hinder och ikterus finns i princip alltid indirekta tecken i form av gallvägsdilatation. En säkrare diagnostik erhålls med hjälp av MRCP (magnetisk resonans-kolangio-pankreatografi) medan ERCP (endoskopisk retrograd kolangio-pankreatografi) endast bör användas i terapeutiskt syfte.

Behandling

Ett akut okomplicerat gallstensanfall kan oftast behandlas i primärvården. I de flesta fall är smärtstillande medel, t ex diklofenak



Figur 1. Utredning och behandling av extrahepatisk ("kirurgisk") ikterus

50 mg givet intramuskulärt, effektivt (3). Detta kan upprepas en gång efter 30 minuter om effekten är otillräcklig men i svårare fall krävs tillägg av opioider (t ex Palladon Comp (atropin, hydromorfon), ketobemidon eller petidin givet som subkutan injektion), och då bör man överväga inläggning på sjukhus. Om smärtorna inte återkommer inom någon timma är anfallet oftast okomplicerat och kan betraktas som avklarat. Då risk finns för ett nytt anfall bör patienten erhålla recept på t ex suppositorier diklofenak eller morfin/Spasmofen (kodein, metylskopolamin, morfin, noskapin och papaverin).

Vid upprepade anfall eller kontinuerlig smärta som kräver medicinering flera dagar i följd uppmanas patienten att återkomma då risk finns att medicineringen döljer en uppseglande (fulminant) kolecystit. Patienten bör remitteras till sjukhus för inläggning vid tecken på komplikation såsom feber (kolecystit), patologiska leverprover eller ikterus (koledokussten), amylassstegring (pankreatit) eller svårigheter att få i sig föda. Hos patienter utan känd gallstenssjukdom där diagnosen ställts kliniskt bör alltid remiss utfärdas för efterföljande ultraljudsdiagnostik.

För att minska risken för nya anfall uppmanas patienten att undvika intag av födoämnen som tidigare utlöst attack och data finns även som talar för att motion kan minska risken för förnyade besvär (4,5).

Indikationer för kolecystektomi

Den starkaste indikationen för kolecystektomi är komplikation till gallstenssjukdomen såsom akut kolecystit, gallstenspankreatit eller koledokussten. Andra starka indikationer är gallblåsepolyper > 1 cm (malignitetspotential), eller generell förkalkning i gallblåseväggen (s k porslinsgallblåsa) där risken för att utveckla malignitet är så hög som 20%.

Omkring 10% av de patienter som har gallstenskolik utvecklar akut kolecystit, och av dessa har ca 1/3 återkommande besvär. Det är inte heller sällsynt att gallstenssjukdomen debuterar symtomatiskt med akut kolecystit. Akut kolecystit ska behandlas med akut operation. I de fall det inte finns möjlighet att göra en akut operation kan inflammationen gå i regress på konservativ behandling (fasta någon/några dagar), men kan ibland progrediera och ge lokal peritonit eller bli gangränös, med perforation och generell peritonit som följd. I de lindrigare fallen som går tillbaka har man ofta låtit inflammationen läka ut, varefter gallblåsan opererats bort efter 6–8 veckor. En del patienter hinner då komma tillbaka med nya besvär innan den planerade operationen och idag är de flesta överens om att tidig eller akut operation (inom 4–5 dagar) är att föredra både ur patientsynpunkt och av hälsoekonomiska skäl (6).

Patienter med koledokussten har nästan alltid sten i gallblåsan, och omvänt upp-

skattas 10–15% av patienter med sten i gallblåsan samtidigt ha stenar i koledokus. Det är vanligare med koledokussten hos äldre. Större stenar i koledokus kan ge upphov till avflödeshinder med ikterus och i en mindre del av fallen med kolangit som följd, medan framför allt små stenar anses kunna utlösa pankreatit genom att obstruera även pankreasgångens utflöde helt distalt vid papilla Vateri. Kolecystektomi är i detta fall att betrakta som sekundär prevention för att undvika nya sjukdomsepisoder, men ingreppet görs ofta samtidigt med eller i anslutning till att stenarna i de djupa gallvägarna avlägsnas, antingen med öppen eller laparoskopisk kirurgisk teknik eller endoskopiskt (ERCP, se nedan). I selekterade fall kan man välja att enbart avlägsna befintliga stenar i koledokus och att underlätta för eventuella framtida stenar att avgå spontant, genom att göra sfinkterotomi på papillen.

Vid koledokussten med kolangit, som kan vara livshotande, är ERCP förstahandsalternativet och man bör då undvika samtidig operation. I stället bör man inrikta sig på att dränera gallvägarna och antibiotikabehandla infektionen med t ex piperacillin/tazobactam, karbapenem eller metronidazol + ciprofloxacin alternativt cefotaxim. Antibiotikabehandlingen bör fortgå i en vecka efter att gallvägarna blivit dränerade.

Även vid symtomatiska gallstenar utan komplikation är de flesta överens om att man bör operera bort gallblåsan, i alla fall hos yngre och medelålders patienter som i övrigt är friska. Hos äldre patienter bör man vara mer selektiv och ta hänsyn till andra samtidiga sjukdomar som innebär ökad risk för komplikationer. De flesta som har gallstensbesvär har återkommande problem. Definitionen för symtomatiska gallstenar är inte enhetlig, men många kirurger kräver återkommande besvär under en begränsad tidsperiod (t ex två respektive tre anfall de senaste tre månaderna respektive året).

I en svensk studie (2) fann man att nästan var tionde person med asymtomatiska gallstenar utvecklade symtom eller komplikationer som krävde behandling inom en femårsperiod. På längre sikt anses att 20–30% av alla med gallsten utvecklar symtom eller komplikationer vilket speglas

i frekvensen kolecystektomier. Hos patienter med typiska symtom är kolecystektomi oftast effektiv, > 90% blir besvärsfria. Prognosen för dem som har mer diffusa symtom är dock avsevärt sämre med kvarvarande symtom hos var fjärde patient (7). Besvären kan då ha berott på något annat än gallblåsesten, t ex dyspepsi, reflux eller colon irritabile och det finns data som antyder ett direkt samband mellan gallstenssjukdom och colon irritabile (8).

Det är viktigt att patienten informeras om ovanstående, men också att det finns risk för framtida komplikationer om man lämnar kvar en sjuk gallblåsa. Detta ska vägas mot det obehag en operation innebär och också mot den komplikationsrisk som trots allt finns vid ett invasivt ingrepp. Sextio procent av de kolecystektomier som varje år utförs i Sverige görs pga symtomatiska gallstenar.

Hos äldre patienter (> 70 år) är risken för komplikationer efter kolecystektomi ökad, framför allt hos patienter med samtidiga andra sjukdomar. Hos äldre patienter bör man därför ha en mer selektiv hållning till kolecystektomi, framför allt om indikationen är koledokussten eller pankreatit. Då bör man överväga möjligheten av att nöja sig med att endoskopiskt (ERCP) avlägsna stenen i de djupa gallvägarna, respektive att göra en profylaktisk sfinkterotomi av papilla Vateri för att undvika recidiverande gallstenspankreatiter.

Laparoskopisk kolecystektomi

Kolecystektomi har i hundra år utförts med öppen teknik, men sedan början av 1990-talet har man i allt större utsträckning gått över till laparoskopisk teknik (titthålskirurgi). Vid operationen avlägsnas gallblåsan i sin helhet genom delning av blodkärl och delning av gallblåsans utförsång (ductus cysticus). Detta innebär att patienten herefter saknar reservoarfunktion för gallan, som i stället kontinuerligt tömmer sig med några droppar i minuten till tunntarmen, vilket ur fysiologisk synvinkel inte innebär några nackdelar. Duktus koledokus dilateras något den närmaste tiden efter operation och övertar sannolikt en del av reservoarfunktionen. Efter att den laparoskopiska tekniken utvecklats görs > 80% av alla

Terapirekommendationer – Behandling av gallsten och komplikationer	
Okomplicerat gallstensanfall	<ul style="list-style-type: none"> • Analgetika, t ex suppositorier diklofenak 50 mg x 1–3
Kraftigt gallstensanfall	<ul style="list-style-type: none"> • Diklofenak 50–75 mg intramuskulärt <i>alternativt</i> • ketobemidon 5–7,5 mg intramuskulärt <i>alternativt</i> • Palladon Comp (hydromorfon, atropin) 1 ampull (2 mg hydromorfon, 0,3 mg atropin) subkutant
Akut kolecytit	<ul style="list-style-type: none"> • Analgetika, fasta, intravenös vätsketillförsel, oftast sjukhusfall • Vid svårt eller långvarigt förlopp med sepsis – antibiotika, exempelvis piperacillin/tazobactam, metronidazol + ciprofloxacin alternativt cefotaxim intravenöst
Kolangit	<ul style="list-style-type: none"> • Sjukhusfall, ERCP med gallvägsdränage, antibiotika enligt ovan
Pankreatit	<ul style="list-style-type: none"> • Sjukhusfall, analgetika, intravenös vätsketillförsel • Antibiotika endast vid påvisad sekundärinfektion • ERCP med sfinkterotomi och stenextraktion vid gallstensetiologi och gallstas
Svår pankreatit	<ul style="list-style-type: none"> • IVA-fall, organunderstödjande terapi (respirator, dialys vb), vätsketerapi • Antibiotika (karbapenem, piperacillin/tazobactam eller ciprofloxacin + metronidazol) vid sekundärinfektion/sepsis (om möjligt efter odling) • Eventuellt ERCP (se ovan), ej kirurgi i akutfasen
Kronisk pankreatit	<ul style="list-style-type: none"> • Alkohol- och rökstopp • Substitutionsterapi med pankreasenzym (Creon, Combizym) mot steatorré • Analgetika – paracetamol + tramadol (undvik morfinpreparat) • ERCP vid strikturer i gallgång/pankreasgång • Kirurgi i utvalda fall för smärtlindring

kolecystektomier i Sverige (> 10 000/år) med denna teknik (1). För patienten innebär det fyra små sår efter instrumenten i stället för ett stort operationssår under revbensbågen, vilket har inneburit att sjukskrivningstiden minskat från flera veckor till mindre än en vecka (9). Det kosmetiska resultatet är också bättre. Lindrigare komplikationer såsom sårinfektion eller ärrbräck har minskat, medan mer allvarliga komplikationer i form av gallvägsskador har ökat något och förekommer i 0,3–0,5%.

ERCP

Vid endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP) identifieras gallgångens utflöde i tunntarmen (papilla Vateri), varpå gallgången kanyleras med ledare och kateter och kontrast injiceras i gallgången. Samma diagnostik kan uppnås med MR-teknik men vid ERCP kan man avlägsna stenar från de djupa gallvägarna efter att ha öppnat sfinktern vid papillen med diatermi. Detta underlättar samtidigt för eventuella kommande koledokusstenar att avgå till tarmen spontant, och förebygger därmed sekundära komplikationer (ikterus, kolangit, pankreatit).

Risken för komplikationer är 5–8%, varav pankreatit är vanligast medan blödning och perforation ses i enstaka procent. Ingreppet utförs vanligen i sedering eller lätt narkos, men kan även utföras i anslutning till kolecyctektomi, varigenom man kan minska operationens omfattning vid samtidig koledokussten.

Pankreatit

Akut pankreatit drabbar 20–30 per 100 000 invånare och definieras som en inflammatorisk process i pankreas, som i varierande grad kan leda till störningar i såväl närliggande som mer avlägsna organ (10). Oavsett orsak är förloppet likartat sedan den inflammatoriska processen aktiverats. I de flesta fall begränsas inflammationen och går tillbaka efter 3–5 dygn, men i en del fall (10–20%) har akut pankreatit ett allvarligt förlopp med (multipel) organsvikt och behov av intensivvård.

Etiologi och symtom

De två vanligaste orsakerna till akut pankreatit är gallsten och alkohol som är orsak till hälften respektive en tredjedel av fallen.

Orsaker till akut pankreatit

- Gallsten
- Alkoholintag
- Hypertriglyceridemi
- Hyperkalcemi (hyperparatyreoidism)
- Ärftliga pankreatiter inkl cystisk fibros
- Iatrogena orsaker (postoperativt, post-ERCP, buktrauma)
- Benign pankreasgångobstruktion (papillstenos, pankreas divisum, sfinkter Oddi-dyskinesi)
- Malign pankreasgångobstruktion (papill-, pankreasgång-, pankreas-, gallgångstumör)
- Ischemi (hypotension, tromboembolism)
- Läkemedelsbetingat (exempelvis steroider, immunsuppressiva medel)
- Autoimmun (inkl SLE, vaskuliter, Mb Crohn)
- Infektioner
- Duodenalobstruktion
- Idiopatiska

Patogenesen bakom akut pankreatit är en kombination av proteasaktivering, mikrocirkulatoriska störningar och leukocyteroberoende kaskadaktivering. Vid gallstenspankreatit obstrueras pankreasflödet med förhöjt tryck och enzymaktivering som resultat. Motsvarande mekanismer ses delvis sekundärt vid alkoholpankreatit efter att alkohol stimulerat sekretionen, samtidigt som viltrycket i sfinkter Oddi ökat. Den inflammatoriska processen ger upphov till en snabbt insättande smärta i epigastriet, ibland med utstrålning till ryggen. Sekundärt till den inflammatoriska processen får man en tarmparalys med illamående och kräkningar som följd. Vid bukpalpation är patienten ömmande i epigastriet och inflammationen höjer kroppstemperaturen (subfebrilitet/febrilitet). I allvarligare fall ses en tidig cirkulationspåverkan pga kapillärläckage med hypovolemi/hypotoni som följd. Bilden är inte alltid entydig utan kan likna ulcus-, gallstenssjukdom, rupturerat aortaaneurysm, hjärtinfarkt, basal lunginflammation eller ileus.

Laboratoriestatus är diagnostiskt i form av signifikant amylasstegring (> 3 gånger normalvärdet) och samtidig leverpatologi talar för gallstensgenes. Gallstensförekomst konfirmeras med ultraljudsundersökning. I de fall diagnosen är oklar har man nytta av CT som brukar visa en typisk bild med olika

grad av inflammation i och omkring bukspottkörteln.

Lindrig akut pankreatit

I de allra flesta fall är sjukdomen självbe-gränsande och klingar av efter ett par dagar. Pankreatiten läker då ut utan bestående funktionsnedsättning. I de övriga fallen kan sjukdomen antingen successivt försämrars, eller ha ett mera fulminant förlopp. Initialt finns inga pålitliga prediktorer för att avgöra om det blir en lindrig eller svår pankreatit varför alla patienter bör sjukhusvårdas, där man i inledningsskedet har fokus på smärtlindring och vätsketerapi. Graden av amylasstegring ger ingen information om svårighetsgraden, men efter några dagar har man viss nytta av att följa CRP. I övrigt kontrolleras leverprover, elektrolyter, P-glukos och S-kalcium.

Det finns ingen specifik orsaksrelaterad terapi vid akut pankreatit, utan åtgärderna syftar till att stödja kroppens egna funktioner, vilket även innefattar effektiv smärtlindring. I de flesta fall fungerar det bra med morfin, ketobemidon, petidin eller liknande, medan man i refraktära fall kan överväga epiduralanalgesi. En del patienter mår illa och kräks pga sekundär tarmparalys, och bör då avlastas med ventrikel-/duodenalsond och nutrieras parenteralt. Rutinmässig fasta har på senare tid ifrågasatts och man har prövat att tidigt låta patienten äta och dricka efter förmåga, utan att detta förvärrat sjukdomen (11).

I de fall där man har samtidig kolestas bör man överväga tidig ERCP om pankreatiten är gallstensrelaterad, men det finns inga belägg för att rutinmässigt genomföra ERCP i det tidiga förloppet (12). Efter avklingad gallstenspankreatit rekommenderas i normalfallet kolecysectomi, då risken för återfall annars är stor. Allra bäst är om operationen kan utföras under samma vårdtillfälle när den akuta inflammationen avklingat (6). Vid alkoholutlöst pankreatit bör man givetvis försöka hjälpa patienten ur ett eventuellt missbruk.

Svår akut pankreatit

I 10–20% av fallen progredierar den inflammatoriska processen, och leder till en svår akut pankreatit med sekundär organsvikt

och/eller utvecklandet av pankreasnekros, abscesser eller pseudocystor. Patienten blir allmänpåverkad och utvecklar peritonit och chock/prechock. Sekundärt ses andningsinsufficiens och njursvikt och dessa patienter bör vårdas på intensivvårdsavdelning. Förloppet kan vara mycket snabbt, och ofta är det första pankreatitinsjuknandet det svåraste, vilket innebär att diagnosen initialt kan vara oklar. Vid oklar diagnos bör kontrastförstärkt CT utföras och denna undersökning upprepas senare i förloppet vid misstanke om komplikation enligt ovan.

Mortaliteten är trots avancerad intensivvård fortfarande så hög som 15–20%, och dödsfallen inträffar antingen i den initiala fasen eller efter ett par veckor, till följd av nekros- och abscessutveckling.

Antibiotikaprofylax är inte indicerad i det tidiga förloppet utan bör begränsas till behandling av etablerade infektioner (13), för att undvika selektion av resistentastammar respektive sekundär svampinfektion. De antibiotika som bäst penetrerar in i pankreasvävnad är karbapenem, piperacillin/tazobactam och kinoloner, liksom tredje generationens cefalosporiner.

Hos patienter som utvecklar infekterade nekroser eller abscesser kan det bli aktuellt med radiologiskt inlagda perkutana dräna-ge, och i enstaka fall tvingas man operera med öppen eller minimalinvasiv teknik. Patienter som drabbas av svår akut pankreatit riskerar bestående funktionsnedsättning i form av diabetes och/eller exokrin svikt.

Kronisk pankreatit

En mindre del av de patienter som insjuknar i akut pankreatit får återkommande attacker och utvecklar efterhand ett kroniskt sjukdomsförlopp som karaktäriseras av bindvävs- och fibrosbildning av körtelvävnaden. Den totala incidensen är 5–6/100 000 invånare och förändringarna är irreversibla. I nästan 80% av fallen är det alkohol som är den bakomliggande orsaken men även anläggningsrubbing (pancreas divisum) eller läkemedelsutlöst (t ex syrahämmare, anti epileptika och kemoterapeutika) pankreatit förekommer (14). Omvänt är det bara 5–10% av personer som överkonsumerar alkohol som drabbas av kronisk pankreatit. På senare tid har spe-

ciellt intresse ägnats åt arvetäta former av kronisk pankreatit (ca 1% av fallen) och autoimmun pankreatit (2–4%), och sannolikt kommer vi i allt fler fall att kunna identifiera den bakomliggande etiologin framöver. Rökning spelar roll både tillsammans med alkohol och som oberoende faktor.

I den vanligaste situationen med alkoholrelaterad, kronisk pankreatit har patienten periodiskt återkommande smärta eller, vilket ofta ses senare i förloppet, en mera konstant kronisk smärtbild. Smärtan som kan vara svår, är oftast lokaliserad till epigastriet, men kan stråla ut i flanker eller rygg och utlöses ibland av födo-intag. Smärtanalysen är ofta komplex då samtidigt missbruk och psykiatrisk problematik (framför allt depression) är vanligt. Besvärens svårighetsgrad är hos den enskilda individen relaterad till storleken av alkoholintag, men känsligheten varierar från person till person.

Förutom smärtan tillkommer successivt både exo- och endokrin pankreasdysfunktion, resulterande i diabetes och steatorré (30–40% av patienterna vid diagnos). Steatorré beror på lipasbrist med fettmalabsorption och karaktäriseras av voluminösa, grötlika avföringar som kan vara svåra att spola ner. Samtidig vikt-nedgång är vanligt i senare stadier, där den kliniska bilden kan likna den vid malignitet.

Diagnos

Diagnosen ställs huvudsakligen på klinisk och radiologisk bild. Laboratoriemässigt ser man oftast ett lågt S-amylasvärde, och man kan med olika test påvisa nedsatt exokrin funktion, men detta används inte rutinmässigt. Däremot bör fP-glukos och eventuell glukosbelastning ingå vid misstanke om kronisk pankreatit. Den radiologiska bilden är i uttalade fall typisk med parenkymundergång, dilaterat gångsystem, cystor och i 1/3 av fallen förkalkningar.

I tidiga fall kan bilden vara svårtolkad och bästa undersökningen är MR/MRCP med en sensitivitet och specificitet på 80–90%. I uttalade fall är datortomografi väl så bra och båda undersökningarna ger samtidig information om eventuell malignitet. Även ultraljud kan användas, framför allt vid cystidia-

gnostik, men är användarberoende och inte så bra i övrigt.

Medicinsk behandling

Åtgärderna är inriktade på smärta, funktionsbrist och eventuella sekundära komplikationer (15). Vid alkoholrelaterade besvär är total abstinens en förutsättning för framgångsrik behandling, och rökavvänjning bör initieras.

Smärtan står vanligtvis i centrum. Några systematiska studier som hjälp vid val av terapi finns inte, men vanligtvis rekommenderas att man börjar med paracetamol i kombination med tramadol eller NSAID (observera att ulcussjukdom är överrepresenterat hos dessa patienter), och att man försöker undvika morfinpreparat. I sammanhanget kan även antidepressiv medicinerung vara aktuell. En del patienter upplever smärtlindring av pankreasenzymsubstitution, vilket därför bör prövas. Vanligtvis rekommenderas en hög dos (t ex Creon 25 000 eller Combizym 1–2 kapslar 3 gånger/dygn) under en 3-månadersperiod för utvärdering.

Huvudmålet med nutritionsbehandling är att minska steatorréen och motverka eventuell viktminskning. Mindre men tätare måltider rekommenderas liksom en viss restriktivitet med fett. Dietistkontakt kan vara av värde. Patienter som utvecklar diabetes blir oftast insulinkrävande och behandlingen följer här gängse rutiner.

Med tanke på den komplexa problematiken och att sjukdomstillståndet är kroniskt, ofta med livslångt behov av medicinering, är det angeläget att etablera en fast läkarkontakt. Behandlingen kan till största delen ske i primärvården men specialistkonsultation bör övervägas i anslutning till diagnos och vid eventuella komplikationer.

Kirurgisk behandling

Vid fall där smärtan inte svarar på medicinsk behandling kan kirurgi eller endoskopisk åtgärd övervägas. Ett bra resultat förutsätter att det finns ett morfologiskt underlag för smärtan, t ex en signifikant striktur i pankreasgången med förhöjt tryck och gängdilatation. Man kan då överväga endoskopisk avlastning eller dränerande operation. Även större pseudocyster kan under-

hålla smärtan, och kan dräneras till tarm eller magsäck med endoskopisk eller kirurgisk teknik. I fall med mer lokaliserad inflammatorisk process radiologiskt (med eller utan malignitetsmisstanke), kan resektionskirurgi bli aktuell. Inför kirurgi är sex månaders alkoholabstinens önskvärt, och man kan då hos rätt utvalda patienter uppnå smärtfrihet hos 75% efter operation.

Sammanfattningsvis kretsar problematiken oftast kring smärta och fortsatt missbruk, både avseende alkohol och tabletter. Kan man få patienten att sluta dricka är förutsättningarna för framgångsrik terapi relativt goda, annars inte. Dessa patienter har som grupp en klart ökad dödlighet inom 10–15 år efter diagnos, och även detta är relaterat till missbruk.

Gallblåse- och gallgångscancer

Gallblåsecancer

Risken att insjukna i gallblåsecancer har minskat den senaste 20-årsperioden. I Sverige drabbas ca 200 personer/år, vanligast är att man insjuknar i 70–75-årsåldern (16). Sjukdomen är 2–3 gånger vanligare hos kvinnor och prognosen är vid avancerad sjukdom dålig med en medelöverlevnad på mellan 3 och 6 månader.

Symtom

Symtom på gallblåsecancer kommer ofta sent och är ospecifika. Inte sällan söker patienten med buksmärter och viktnedgång, och sjukdomen är då oftast avancerad, liksom då patienten utvecklat ikterus. Hos dem där gallblåsecancer upptäckts tidigare, t ex accidentellt i samband med utredning eller kolecystektomi pga gallstenssjukdom (0,3–1,5%), är prognosen avsevärt bättre.

Behandling

Den enda möjligheten att bota gallblåsecancer är med operation och bör därför övervägas i de fall tumören inte har spridit sig. Ingreppet är omfattande och innefattar förutom att gallblåsan avlägsnas, även leverresektion och utrymning av lymfkörtlar i området.

I de fall operation inte är möjlig är åtgärderna palliativt inriktade, och kan förutom smärtlindring och nutritionsstöd innefatta

stentavlastning av gallvägarna endoskopiskt eller perkutant vid ikterus. Varken strålning eller cytostatika har någon påtaglig effekt på gallblåsecancer.

Gallgångscancer

Gallgångscancer förekommer både i och utanför levern och incidensen är i nivå med gallblåsecancer. Ett predilektionsställe är precis i utgången från levern i delningen mellan de två huvudgrenarna, s k Klatskintumör. Risken att utveckla tumörer är påtagligt ökad vid ulcerös colit eller skleroserande kolangit.

Kardinalsymtomet vid gallgångscancer utanför levern är ikterus, medan tumörer i levern ger mera diffusa symtom, och är ofta relativt stora vid upptäckt. Vid tumörer i levern är dessa i större utsträckning tillgängliga för kirurgi, medan övriga endast går att resekeras i 15–20% av fallen, trots att de alltså upptäcks tidigare. Kurativt syftande kirurgi innebär vanligtvis omfattande lever- eller pankreaskirurgi.

Palliation med inriktning på ikterus, smärta och nutrition blir vanligen den enda möjliga behandlingen. Gallvägarna avlastas med metallstentar antingen endoskopiskt (ERCP) eller perkutant (PTC = perkutan transhepatisk kolangiografi). Olika behandlingsalternativ, t ex cytostatika, fotodynamisk- eller brakyterapi, dvs lokalt inriktade behandlingar där tumören antingen destrueras med ljusenergi eller med strålning, är under utprovning men är ännu inte etablerade.

Pankreascancer

Den vanligaste formen utgörs av duktal cancer (90%) och tyvärr har denna också sämst prognos. En del tumörer är cystiska och dessa har bättre prognos. Omkring 10/100 000 insjuknar årligen i Sverige (17). Rökning ger en 2–4 gånger ökad risk att insjukna och kronisk pankreatit och diabetes är riskfaktorer. Vart fjärde fall anses relaterat till rökning och i en betydande del (5–10%) finns hereditära faktorer. De flesta patienter med pankreascancer kommer sent till diagnos och hos endast ett fåtal är det möjligt att avlägsna tumören kirurgiskt (< 20%).

Det vanligaste debutsymtomet är tyst ikterus vid resekel tumör (50%) och smärta (80%) vid avancerad sjukdom. Den typiska smärtan sitter i övre delen av buken med utstrålning till ryggen, och det är inte helt sällsynt att patienten först söker för ryggont. Övriga symtom är matleda, tidig mätt-nadskänsla och viktnedgång.

Diagnos

När patienten söker med ikterus är ultraljudsundersökning förstahandsalternativet. Med ultraljud ser man oftast tumören, men annars indirekta tecken i form av gallvägsdilatation, varvid man kan bestämma nivån för hindret. Dessutom kan man med ultraljud se eventuella lymfkörtel- eller levermetastaser. Patienten bör remitteras till sjukhus (akut remiss vid uttalad ikerus med S-bilirubin > 100 mikromol/L) för kompletterande detaljdiagnostik med flerfas CT-undersökning eller MR, och man undersöker även lungorna avseende metastaser. I oklara fall kan man ha nytta av endoskopiskt ultraljud, men tillgängligheten är ännu så länge begränsad. Cytologisk verifikation används inte rutinmässigt preoperativt.

Behandling

I de fall tumören bedöms resekel kan det bli aktuellt med pankreatikoduodenektomi (Whipple-operation), som är ett omfattande kirurgiskt ingrepp, och man bör därför väga in även andra faktorer såsom biologisk ålder och övriga sjukdomar. Vid radikal operation ges idag ofta kompletterande adjuvant cytostatikabehandling (t ex gemcitabin), varefter upp till var fjärde patient lever efter fem år (18).

I de flesta fall är dock kurativt syftande kirurgi inte möjlig pga metastasering, eller överväxt på de stora blodkärlen (v. porta/a. mesenterica superior). Åtgärderna blir då palliativa men kan innefatta både kirurgi och cytostatika. Flera studier talar för att cytostatika ökar medianöverlevnaden med 3–9 månader (19), vilket bör vägas mot biverkningarna av medicineringsen. Innan man påbörjar cytostatikabehandling ska tumören vara cytologiskt säkerställd. Vanligtvis kan gallvägshinder avlastas antingen endoskopiskt (ERCP) eller perkutant (PTC), och

även duodenalobstruktion behandlas i allt större utsträckning med stentning.

Duktal pankreascancer växer perineuralt och kan ge uttalad smärta som oftast kan kuperas med kombinationer av perifert verkande analgetika (paracetamol/NSAID) och långverkande morfinpreparat eller fentanylplåster, med tillägg av kortverkande beredning vid behov. Vid terapirefraktär smärta bör specialiserad smärtenhet konsulteras.

Mest svårbehandlat är vanligtvis matledda, och ibland illamående med kräkningar som ses hos 30–50%. Ofta föreligger en svårbehandlad motorikrubbnings med försämrade ventrikeltömning. Prokinetika (metoklopramid) och ondansetron hjälper ibland, det senare är även effektivt vid cytotostatikautlöst illamående. I svårbehandlade fall kan även steroider (exempelvis prednisolon 10 mg 2 gånger/dygn som trappas ned efter några dagar) vara av värde.

Referenser

1. GallRiks. www.ucr.uu.se/gallriks
2. Halldestam I, Enell E-L, Kullman E, Borch K. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. *Br J Surg*. 2004;91:734–8.
3. Basurt OX, Robles PL. Anti-inflammatory drugs for biliary colics: systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;1:1–7.
4. Leitzmann MF, Giovannucci EL, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Wing AL, et al. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Ann Intern Med*. 1998;128:417–25.
5. Storti KL, Brach JS, FitzGerald SJ, Zmuda JM, Caucey JA, Kriska AM. Physical activity and decreased risk of clinical gallstone disease among postmenopausal women. *Prev Med*. 2005;41:727–7.
6. Gurusamy K, Samraj K, Gluud C, Wilson E, Davidson BR. Meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg*. 2010;97:141–50.
7. Halldestam I, Kullman E, Borch K. Defined indications for elective cholecystectomy for gallstone disease. *Br J Surg*. 2008;95:620–6.
8. McNally MA, Locke GR, Zinsmeister AR, Schleck CD, Peterson J, Talley NJ. Biliary events and an increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:334–43.
9. Wenner J, Lindell G, Graffner H. A financial analysis of laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc*. 1995;9:702–5.
10. Ihse I, Andersson R, Blind J, Borgström A, Gasslander T, Haglund U, et al. Riktlinjer för handläggning av patienter med akut pankreatit. *Läkartidningen*. 2000;18:2216–23.
11. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery – a randomized clinical study. *Clin Nutr*. 2007;6:758–63.
12. Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD003630.
13. Jafri NS, Mahid SS, Idstein SR, Hornung CA, Galandiuk S. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systemic review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2009;6:806–13.
14. Tenner S. Drug induced acute pancreatitis: underdiagnosis and overdiagnosis. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2706–8.
15. Ihse I, Andersson R, Albiin N, Borgström A, Danielsson Å, Hammarström LE, et al. Riktlinjer för handläggning av patienter med kronisk pankreatit. *Läkartidningen*. 2003;100:2518–25.
16. Shabo I, Nordenskjöld K, Svanvik J. Incidensen av gallblåsecancer i Sverige har minskat. *Läkartidningen*. 2001;98:4584–9.
17. Ihse I, Permert J, Andersson R, Borgström A, Dawiskiba S, Enander LK, et al. Riktlinjer för handläggning av patienter med pankreascancer. *Läkartidningen*. 2002;99:1676–85.
18. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1200–10.
19. Lideståhl A, Permert J, Linder S, Bylund H, Edsberg N, Lind P. Efficacy of systemic therapy in advanced pancreatic carcinoma. *Acta Oncol*. 2006;45:136–43.

Preparat¹**Lätta analgetika***Paracetamol*

Alvedon GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, brustabletter 500 mg, munsönderfallande tablett 250 mg, 500 mg, oral lösning 24 mg/ml, suppositorier 60 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g, tablett 500 mg, tablett med modifierad frisättning 665 mg

Alvedon Dos GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, tabletter 500 mg

Alvedon forte GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, tabletter 1 g

Panodil GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, oral suspension 24 mg/ml, pulver till oral lösning dospåse 500 mg, suppositorier 60 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g, tabletter 500 mg

Panodil Brus GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, brustabletter 500 mg

Panodil Forte GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, tabletter 1 g

Panodil Zapp GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, tabletter 500 mg

Paracetamol Apofri Evolan, tabletter 500 mg

Perfalgan Bristol-Myers Squibb, infusionsvätska 10 mg/ml

Reliv Recip, brustabletter 500 mg, oral lösning 24 mg/ml, tabletter 500 mg

Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel (NSAID)*Diklofenak*

Diklofenak (Diclofenac) Flera fabrikat, enterotabletter 25 mg, 50 mg, suppositorier 50 mg, 100 mg

Diklofenak T (Diclofenac T) Flera fabrikat, tabletter 25 mg, 50 mg

Voltaren Novartis, enterotabletter 25 mg, 50 mg, injektionsvätska 25 mg/ml, suppositorier 25 mg, 50 mg, 100 mg

Voltaren T Novartis, tabletter 25 mg, 50 mg, kapsel 25 mg

Övriga NSAID-preparat

Se kapitlet Smärta och smärtbehandling, s 902.

Medel som verkar på opioidreceptorer*Fentanyl*

Abstral Prostrakan, resoribletter 100 mikrog, 200 mikrog, 300 mikrog, 400 mikrog, 600 mikrog, 800 mikrog

Actiq Swedish Orphan Biovitrum, sugtabletter 200 mikrog, 400 mikrog, 600 mikrog, 800 mikrog, 1 200 mikrog, 1 600 mikrog

Durogesic Janssen-Cilag, depotplåster

12 mikrog/timme, 25 mikrog/timme, 50 mikrog/timme, 75 mikrog/timme, 100 mikrog/timme

Fentanyl Flera fabrikat, depotplåster 25 mikrog/timme, 50 mikrog/timme, 75 mikrog/timme, 100 mikrog/timme

Instanyl Nycomed, nässpray 50 mikrog/dos, 100 mikrog/dos, 200 mikrog/dos

Matrifen Nycomed, depotplåster 12 mikrog/timme, 25 mikrog/timme, 50 mikrog/timme, 75 mikrog/timme, 100 mikrog/timme

Ketobemidon

Ketogan Novum Pfizer, injektionsvätska 5 mg/ml, tabletter 5 mg

Morfin

Depolan Nordic Drugs, depottabletter 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg

Dolcontin Pfizer, depotgranulat till oral suspension 20 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, depottabletter 5 mg, 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg

Dolcontin Unotard Pfizer, depotkapslar 30 mg, 60 mg, 90 mg, 150 mg, 200 mg

Morfin Epidural Meda Meda, injektionsvätska 0,4 mg/ml, 2 mg/ml, 10 mg/ml

Morfin Meda Meda, injektionsvätska 10 mg/ml, oral lösning 2 mg/ml, 5 mg/ml, tabletter 10 mg, 20 mg

Morfin Special BioPhausia, injektionsvätska 0,4 mg/ml, 2 mg/ml, 10 mg/ml

Morfin APL, suppositorier 5 mg, 10 mg, 20 mg

Oramorph Abcur, oral lösning 2 mg/ml, 20 mg/ml, oral lösning endosbehållare 2 mg/ml, 6 mg/ml, 20 mg/ml

Petidin

Petidin Meda Meda, injektionsvätska 50 mg/ml

Petidinhydroklorid APL, injektionsvätska 10 mg/ml

Tramadol

Gemadol Meda, depotkapslar 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

Nobligan Grunenthal Sweden, kapslar 50 mg, orala droppar 100 mg/ml

Nobligan Retard Grunenthal Sweden, depottabletter 100 mg, 150 mg, 200 mg

Tiparol BMM Pharma, brustabletter 50 mg, kapslar 50 mg

Tiparol OD AstraZeneca, depottabletter 150 mg, 200 mg

Tiparol Retard AstraZeneca, depottabletter 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

Tradolan Nordic Drugs, injektionsvätska 50 mg/ml, tabletter 50 mg

Tradolan Retard Nordic Drugs, depottabletter 100 mg, 150 mg, 200 mg

Tramadol Flera fabrikat, injektionsvätska 50 mg/ml, kapslar 50 mg, 100 mg depottabletter 100 mg, 150 mg, 200 mg

Tramadol Retard Flera fabrikat, depottabletter 100 mg, 150 mg, 200 mg

Övriga opioider

Se kapitlet Smärta och smärtbehandling, s 901.

1. Aktuell information om parallellimporterade läkemedel och generika kan fås via apotek. För information om miljömärkning, se kapitlet Läkemedel i miljön, s 1182, samt www.janusinfo.org

Medel som verkar på opioidreceptorer + spasmolytika

Ketobemidon + spasmolytika

Ketogan Pfizer, suppositorier 10 mg/50 mg

Morfin + spasmolytika

Morfin-Skopolamin Meda Meda, injektionsvätska (10 + 0,4) mg/ml

Spasmofen Meda, injektionsvätska, suppositorier

Fluorokinoloner

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin Flera fabrikat, infusionsvätska 2 mg/ml, tabletter 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg

Ciproxin Bayer, granulat och vätska till oral suspension 50 mg/ml, 100 mg/ml

Cefalosporiner för injektion

Cefotaxim

Cefotaxim Flera fabrikat, pulver till injektions-/infusionsvätska, 0,5 g, 1 g, 2 g

Claforan sanofi-aventis, pulver till injektions-/infusionsvätska, pulver till injektionsvätska 0,5 g, 1 g, 2 g

Ceftazidim

Ceftazidim Sandoz Sandoz, pulver till injektionsvätska, 1 g, 2 g

Fortum GlaxoSmithKline, pulver till infusionsvätska, pulver till injektionsvätska; pulver till injektions-/infusionsvätska

Cefuroxim

Cefuroxim Flera fabrikat, pulver till injektions-/infusionsvätska, pulver till injektionsvätska 250 mg, 750 mg

Zinacef GlaxoSmithKline, pulver till injektions-/infusionsvätska 250 mg, 750 mg, 1,5 g

Övriga antibiotika

Imipenem + enzymhämmare (cilastatin)

Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi Fresenius Kabi, pulver till infusionsvätska 500 mg/500 mg

Tienam MSD, pulver till infusionsvätska 500 mg/500 mg

Meropenem

Meronem AstraZeneca, pulver till injektions-/infusionsvätska 500 mg, 1 g

Piperacillin + enzymhämmare (tazobactam)

Tazocin Pfizer, pulver till injektions-/infusionsvätska 2 g/0,25 g, 4 g/0,5 g

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi

Fresenius Kabi, pulver till injektions-/infusionsvätska 2 g/0,25 g, 4 g/0,5 g

Piperacillin/Tazobactam Orchid Europe Ltd

Hospira, pulver till injektions-/infusionsvätska 2 g/0,25 g, 4 g/0,5 g

Piperacillin/Tazobactam Stragen Stragen Nordic, pulver till injektions-/infusionsvätska 2 g/0,25 g, 4 g/0,5 g

Pankreasenzympreparat

Digestionsenzymer

Combizym Abbott Products, tabletter

Creon 10000 Abbott Products, enterokapslar

Creon 25000 Abbott Products, enterokapslar

Creon 40000 Abbott Products, enterokapslar

Övriga medel vid pankreascancer

Metoklopramid

Primperan sanofi-aventis, injektionsvätska 5 mg/ml, suppositorier 20 mg, tabletter 10 mg

Ondansetron

Ondansetron Flera fabrikat, injektionsvätska 2 mg/ml, injektions-/infusionsvätska 2 mg/ml, munsönderfallande tabletter 4 mg, 8 mg, tabletter 4 mg, 8 mg

Zofran GlaxoSmithKline, injektionsvätska 2 mg/ml, injektionsvätska 2 mg/ml ampuller, oral lösning 0,8 mg/ml, tabletter 4 mg, 8 mg

Zofran Munlöslig GlaxoSmithKline, frystorkade tabletter 4 mg, 8 mg

Prednisolon

Se kapitlet Kortikosteroider och hypofyshormoner, s 653.