

# Hereditær pancreatitis

## OVERSIGTSARTIKEL

Maiken Thyregod Jørgensen &  
Ove. B. Schaffalitzky de Muckadell

### Resumé

Hereditær pancreatitis (HP) er en relativt nyopdaget, autosomt dominant arvelig sygdom med 80% penetrans. Hos 60% af patienterne kan der påvises en mutation i genet, som koder for trypsinogen. De resterende 40% af HP-patienterne får stillet diagnosen på basis af kliniske kriterier. HP giver symptomer i form af akut pancreatitis i barneårene og fører senere til kronisk pancreatitis. Den akutte og den kroniske pancreatitis behandles som vanligt. Det er vigtigt at erkende sygdommen, da patienter med HP har en 50 gange forøget risiko for udvikling af cancer pancreatis. Ved 70-årsalderen har 40% udviklet cancer pancreatis. Risikoen fordobles ved cigaretrykning. Screening af HP patienter mhp. cancer pancreatis er imidlertid en besværlig og bekostelig affære.

I langt de fleste tilfælde af kronisk pancreatitis påvises langvarigt alkoholmisbrug. I Skandinavien antages alkohol at være årsag til 60-70% tilfælde af kronisk pancreatitis. Andre årsager til akut og kronisk pancreatitis er galdestenssygdom, hyperlipoproteinæmi og hyperparatyroidisme, men hos 25-30% findes der ingen årsag (1). En del af disse patienter har arvelige defekter i genet, som koder for trypsinogen. Sygdommen kaldes hereditær pancreatitis (HP) eller arvelig bugspytkirtelbetændelse. HP er årsag til 1% af alle tilfælde med pancreatitis (2). HP debuter allerede i teenageårene med tilbagevendende tilfælde af akut pancreatitis og er den 2. hyppigste årsag til kronisk pancreatitis hos unge (3). Sygdommen diagnosticeres ved påvisning af genmutationer eller ved opfyldelse af et kriteriekompleks (Fig. 1).

### Historien bag HP

De første tilfælde af HP blev beskrevet i 1952 (5), og med afkodningen af det humane genom påviste *Withcomb et al* i 1996, at gendefekten, der resulterer i HP-fænotypen, er lokaliseret til kromosom 7q35 (6), der koder for trypsinogen. Der er siden fundet flere mutationer i dette gen. De vigtigste er R122H (også kaldet type 1-HP) (6), N29I (type 2-HP) (7), K23R og A16V (8). I denne artikel bruges i overensstemmelse med de nyeste anbefalinger trypsinnummereringssystemet i stedet for det initialt anvendte chymotrypsinnummereringssystem (Fig. 2).

I juli 2000 blev en korrelation mellem en mutation i genet for serinproteaseinhibitoren, SPINK 1, på kromosom 5 og HP beskrevet. SPINK 1 er også kendt som *pancreatic secretory trypsin inhibitor* (PSTI) (10).

### Genetisk epidemiologi af HP

Man har estimeret, at der i USA er 1.000 patienter med HP. Hvis prævalensen er den samme i Danmark bør der her

være omkring 30 personer med HP (11). Nedarving fra faderen er hyppigere end nedarving fra moderen, hvilket er forsøgt forklaret ved, at kvinder med HP har lidt nedsat fertilitet (2). HP er en autosomal dominant sygdom med 80% penetrans (12, 13). Det er uvist, hvorfor 20% af dem, der arver genet for sygdommen, ikke udvikler HP (14).

### Trypsins betydning for pancreatitis

Trypsinogen er et inaktivt proenzym, som secernerer fra de acinære celler i pancreas, og som normalt aktiveres i tarmlumen af børstesømsenteropeptidasen enterokinase. Enterokinase spalter trypsinogen ved aminosyren lysin til det N-terminale trypsinaktiveringspeptid (TAP) og aktivt trypsin (Fig. 3). Trypsin aktiverer i tarmlumen de resterende proteaser fra pancreas (14). Aktiveres trypsin intraduktalt i pancreas udløses akut pancreatitis. En række faktorer beskytter mod aktivering af trypsin intraduktalt. Det primære forsvar ligger dels i enterokinasens lokalisation til børstesømmen i tarmen, dels i en lav intracellulær calciumkoncentration, som hæmmer intracellulær trypsinogenaktivering samt i produktion af SPINK1. Sidstnævnte inaktiverer trypsin og trypsinogen ved at spalte disse ved det proteolytiske kløv-

1. Akut eller kronisk pancreatitis hos to eller flere individer i to eller flere generationer.
2. Debut i barnealderen eller ungdomsårene.
3. Fravær af prædisponerende faktorer som alkoholforbrug, traumer, cholelithiasis m.fl.

Fig. 1. Kriterier for hereditær pancreatitis i tilfælde, hvor der ikke kan påvises genmutation (4).

Trypsinsystemet	Chymotrypsinsystemet
R122H N29I K23R A16V	R117H N21I K23R A16V

Fig. 2. Mutationsbenævnelserne efter det anbefalede trypsinssystem i forhold til chymotrypsinsystemet (9).

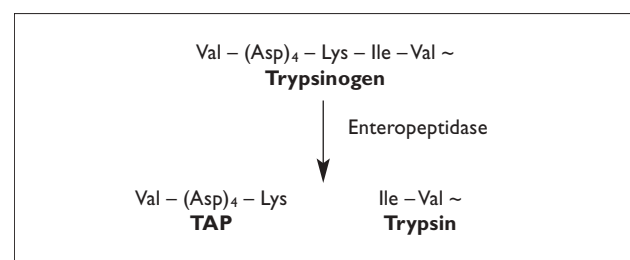


Fig. 3. Den normale hydrolysering af trypsinogen til trypsinogenaktiveringspeptidet (TAP) og trypsin.

- Hereditær pancreatitis er årsag til 1% af alle tilfælde af pancreatitis.
- Hereditær pancreatitis er den andenhyppigste årsag til kronisk pancreatitis hos unge.
- Hereditær pancreatitis er en autosomal dominant sygdom med 80% penetrans, også hos monozygote tvillinger.
- Hereditær pancreatitis diagnosticeres ved: 1) påvisning af genmutation, angivet efter trypsinsystemet, eller 2) opfyldelse af kriterier.

ningssted. Ud over denne primære beskyttelse er der et sekundært forsvar i trypsins selvhæmmende effekt. Trypsin aktiverer enzym Y og mesotrypsin, som sammen med trypsin selv kan inaktivere trypsinogen og trypsin (15). Af andre trypsinhæmmende faktorer skal nævnes  $\alpha$ -1-antitrypsin og  $\beta$ -2-mikroglobulin, der begge produceres i leveren. Disse virker især, såfremt den acinære celle skulle blive ødelagt, og trypsin sive ud i det ekstracellulære rum (14).

#### R122H-mutationen (type 1-HP)

I maj 1996 blev den sygdomsspecifikke mutation R122H identificeret (7). Mutationen består i et skift fra arginin (R) til histidin (H) ved aminosyre nummer 122 i trypsinmolekylet. Mutationen ses hos 50-55% af HP-patienterne (8).

Aminosyren arginin (R) ved position 122 er det proteolytiske kløvningssted for enzym Y, mesotrypsin og trypsin (16). Enzym Y og mesotrypsin, som ikke nedbrydes af PSTI, aktiveres af trypsin (13). Ved mutationen R122H kan ingen af disse enzymer spalte trypsin, og derved blokeres trypsins selvregulerende effekt. Så når mængden af R122H-trypsin overskrider SPINK1's hæmmende kapacitet, vil der følge en ukontrolleret aktivering af enzymkaskaden med akut pancreatitis (AP) til følge (16).

#### N29I-mutationen (type 2-HP)

1997 fandt *Gory et al* type 2-HP, nemlig mutationen N29I (7). Der er her sket et skift fra asparagin (N) til isoleucin (I). Denne mutation ses hos 15-20% af patienterne (8).

Patofysiologien af N29I-mutationen er ikke så klar, som den er for R122H. Normal hydrolyse af trypsin kræver, at den semifleksible sidekæde med R122 bevæger sig til en termodynamisk mindre favorabel konformation. Først da er den modtagelig for hydrolyse. N29I-mutationen antages at modvirke denne konformationelle ændring (17). Ved mutationen placeres den hydrofobe aminosyre isoleucin på overfladen af det kationiske trypsin. Der sker herved en kon-

- EUROPAC registrerer patienter med hereditær pancreatitis i Europa for at belyse sygdommen nærmere.
- Behandlingen af akut pancreatitis og kronisk pancreatitis pga. hereditær pancreatitis er som for akut pancreatitis og kronisk pancreatitis generelt.

formationsændring, hvorefter autolysestedet ved R122 ikke bliver tilgængeligt for trypsinlignende enzymer (18).

Disse hypoteser forklarer hvorfor type 1- og type 2-HP er autosomt dominante sygdomme. Kun en lille del af trypsinmolekylerne behøver at være resistente over for hydrolyse, for at fænotypen udtrykkes. Der udvikles først AP, når trypsinaktivering overstiger SPINK's hæmmende kapacitet (14).

#### K23R-, D22G- og A16V-mutationerne

Ved K23R-mutationen er lysin (K) substitueret med arginin (R). Mutationen sker netop ved kløvningsstedet for aktiveringspeptidet TAP. Selv om arg-ile-bindingen er et dårligt substrat for trypsin (19), giver substitution af lysin med arginin en ti gange hurtigere hydrolyse af trypsinogen (9) (Fig. 4).

D22G-mutationen er som K23R-mutationen en mutation, der resulterer i faciliteret aktivering af trypsinogen. Det er en sjælden mutation, som kun er set hos en familie fra Østeuropa. Der er tale om en punktmutation ved codon 22 i N-terminalen af trypsinogen. Her sidder fire asparaginsyrer ( $[\text{Asp}]_4$ ) hvoraf den sidste substitueres med glycin (9).  $(\text{Asp})_4$  virker normalt som bindende faktorer for entero-kinase, men hæmmer også trypsinaktiviteten (20) (Fig. 5). Undersøgelser af syntetiske trypsinogenpeptider, hvor der mangler en eller to asparaginsyrer, viser, at færre asparaginsyrer også giver hurtigere hydrolyse med trypsin.  $(\text{Asp})_4$  fungerer derfor normalt som hæmmer af præmatur aktivering af trypsin. Ved mutationen D22G bliver trypsins aktivering af trypsinogen fire gange hurtigere (9).

Det vides endnu ikke med sikkerhed, hvorfor A16V-mutationen giver pancreatitis. Mutationen ses hos 2% af HP-patienterne (8) og findes også i genet, der koder for trypsinogen. Mutationen forhindrer sandsynligvis transport af trypsinogen (21) (Fig. 6).

Kun 60% af patienterne med HP har mutationer i genet for trypsinogen (10). *Pfützer et al* (10) har for nylig studeret PSTI, hvis gen er lokaliseret til kromosom 5. Mutationer i dette gen sænker tærsklen for, hvornår der opstår pancreatitis som følge af andre faktorer. Der er identificeret to mutationer af PSTI: en N34S-mutation og en P55S-mutation. Disse mutationer findes hos 2% af befolkningen og indgår ikke i HP-begrebet. Normalt har PSTI kapacitet til at inaktivere 20% af det totale potentielt aktive trypsin i pancreas. PSTI hæmmer trypsin direkte ved det aktive katalytiske sted (R122). En endelig forståelse af mekanismen, der bevirker øget risiko for pancreatitis, skal angiveligt findes i, hvordan sidekæderne i PSTI bevæger sig.

#### Symptomer ved HP

HP debuterer fra barndommen til 30-årsalderen med recidiverende tilfælde af AP (15). Patienter med genotype R122H debuterer tidligere og har hyppigere og mere alvorlige anfald end patienter med genotype N29I. Kvindelige HP-patienter har hyppigere og mere alvorlige anfald af AP under menstruation og graviditet. Specielt svære anfald er set ved injektionsbehandling med medroxyprogesteronacetat og ved anvendelse af luteniserende hormon releasing hor-

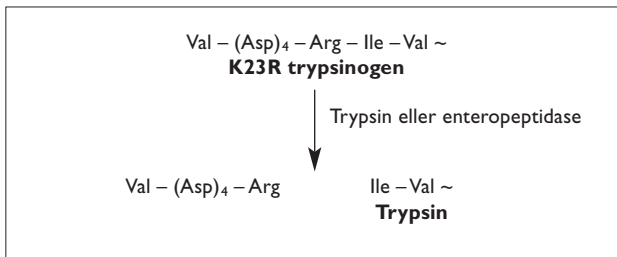


Fig. 4. Hydrolyse af K23R-trypsinogen vha. trypsin.

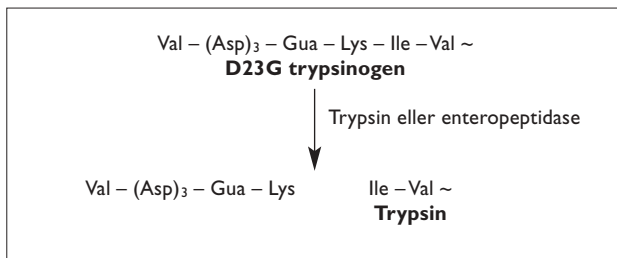


Fig. 5. Hydrolyse af D22G-trypsinogen vha. trypsin.

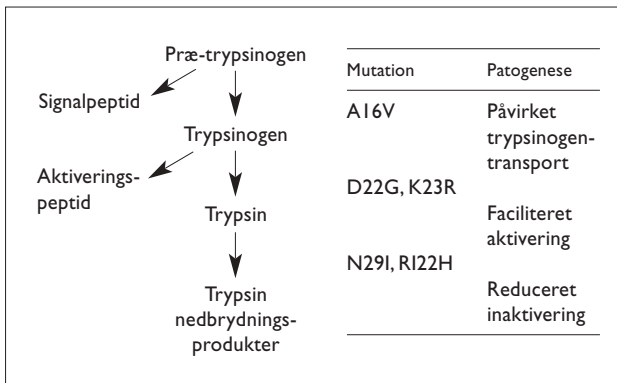


Fig. 6. Oversigt over mutationer, patogenese og disses relation til dannelse af trypsin ud fra prætrypsinogen.

mon (LHRH)-agonister (14). Efter gentagne anfald med AP udvikles kronisk pancreatitis (KP) med eksokrin og eventuelt siden endokrin dysfunktion (22).

### Aktuel forskning i HP

I januar 2000 påbegyndte Midwest Multicenter Pancreatic Study Group HP Diary Project. Formålet var at samle information om symptomer og mønstre, hvad der udløser AP-anfald ved HP, beskrive resultater efter evt. kirurgiske interventioner samt beskrive hvilken medicin, der hjælper i hvilke tilfælde (6).

Ud over ovenfor nævnte gruppe, der har base i Pittsburgh, Pennsylvania, USA, findes The European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer (EUROPAC) med base i Liverpool, Storbritannien. I disse registre findes der oplysninger om patienter med diagnosticeret HP fra hhv. USA og Europa. En lang række patienter har bidraget med kliniske data og afgivet blodprøver. Fire

danske familier er registreret efter informeret samtykke. Der er et samarbejde i gang mellem medicinsk gastroenterologisk afdeling S på Odense Universitetshospital og EUROPAC i Liverpool. Det er fortsat muligt at inkludere nye familier med HP, og deltagelse giver mulighed for at undersøge nære familiemedlemmer for genmutationen.

### Diagnosen HP

HP skal overvejes ved tidlig debut af pancreatitis og ved recidiverende tilfælde uden anden påviselig årsag (Fig. 1). Der bør undersøges for cystisk fibrose, hypertriglyceridæmi, hyperlipoproteinæmi, hæmokromatose, hyperkalcæmi og hyperparatyroidisme (1). Diagnosen HP stilles ved påvisning af en af de kendte mutationer eller ved førnævnte kliniske kriterier. Rent praktisk udtages 10 ml fuldblod i et glas med EDTA. DNA isoleres fra leukocyterne, hvorefter prøven er stabil og kan sendes videre til genanalyse, der kan foretages på Mersey Regional Molecular Genetics, Liverpool Women's Hospital, Liverpool, eller Center for Genomic Sciences ved University of Pittsburgh.

### Behandling af HP

De akutte anfald af HP behandles som andre tilfælde af AP, først og fremmest med analgetika. Den kroniske HP behandles som sædvanligt med analgetika, p.o. enzymsubstitution, tilskud af fedtopløselige vitaminer (vitamin A, D og K) og ved endokrin dysfunktion med insulin. Genterapi er foreslået gennemført ved introduktion af et gen, der stimulerer produktionen af PSTI (11).

### Cancer og HP

Incidensen af cancer pancreatis (CP) er i Danmark 15/100.000. Adenocarcinoma pancreatis er den fjerdemest dødelige. Femårsoverlevelsen er 1% (23).

Patienter med KP har en seks gange øget risiko for at udvikle CP (24), mens risikoen ved HP er 53 gange større (14). Hos HP-patienter er den akkumulerede risiko for at udvikle CP inden 70-årsalderen 40% (25), og ved paternel nedarvet HP er den akkumulerende risiko 75%. Gennemsnitsalderen ved påvisning af CP er 56,9 år (14). Det er de sværest angrebne, der får CP (25). Sammenstilles dette med det faktum, at frekvensen af andre cancere ikke er øget (14), ligesom de enkelte mutationer ved HP ikke i sig selv øger risikoen for CP (2), må det antages, at den øgede risiko for CP hænger sammen med udvikling af KP i en tidlig alder (25).

CP er estimeret til at have en arvelig komponent i 5-10% af tilfældene. De hyppigste syndromer bortset fra HP er: 1) arvelig non-polyposis kolorektal cancer (HNPCC), 2) arvelig bryst-ovarie-cancer, 3) Peutz-Jeghers polyposis og 4) familier atypisk multiple mole melanoma (FAMMM). Man kan dog også have udtalt familier tilbøjelighed for CP uafhængigt af disse genetiske tilstande (8).

Den vigtigste miljøfaktor, der har sammenhæng med CP, er cigaretrykning, hvor det især er de aromatiske aminer, der er skadelige (26). Rygning fordobler risikoen for udvikling af CP og er årsagen til 25-30% af alle pancreastumorer. Der er ikke vist nogen sammenhæng mellem alkoholindtag og øget cancerforekomst i pancreas (2). I tidligere epide-

- Har man hereditær pancreatitis er den akkumulerede risiko for at udvikle cancer pancreatis før 70-års-alderen 40%, dvs. forøget med en faktor 53.
- Er hereditær pancreatitis nedarvet via faderen er risikoen for at udvikle cancer pancreatis før 75-års-alderen 70%.
- Lider man af hereditær pancreatitis fordobler rygning risikoen for at udvikle cancer pancreatis.
- Screening for cancer pancreatis hos patienter med hereditær pancreatitis er en dyr og besværlig opgave.

miologiske studier har man fundet en øget risiko for CP hos blandt andet kemikere, automekanikere og servicestationsansatte, der er udsat for gummi og aromatiske aminer, gartnerne, der arbejder med pesticider, og folk der farver lædervarer (27).

Som for så mange andre cancere beskytter en kost, der består af grøntsager, mod CP. Især kogte grønne grøntsager og grøn salat er fundet at beskytte mod udvikling af CP. Der er derimod ikke fundet nogen beskyttende effekt af indtag af frisk frugt. Det er især plantekomponenterne som inducerer glutationtransferase og øger niveauet af glutation, der måske hæmmer mutagenaktivering af heterocykliske aminer (28).

#### Screening for CP ved HP?

Der er ingen dokumentation for, hvornår, hvor ofte eller hvordan screening af HP-patienter for CP skal ske. En kombination af tumormarkører og radiologiske undersøgelser (CT, spiral-CT, EUS, ERCP, PET eller MR-scanning) er foreslået.

Tumormarkører er imidlertid falsk forhøjede hos 10% af patienterne med KP (29), hos cigaretrygere og hos patienter gulsot (30). Sensitiviteten for at detektere tidlige tumorer er under 50% (31). Den hyppigst anvendte tumormarkør er carbohydratantigen 19-9 (CA19-9). Andre tumormarkører er CEA, SPAN-1 og CA50, som dog alle har lavere sensitivitet end CA19-9 (32). Der synes at være tale om individuelle niveauer af CA19-9. Hvis CA19-9 hos en patient stiger i forhold til tidligere målte værdier, er det et faresignal. Des mere udbredt canceren er, des højere CA19-9-værdier ses der. Det skal nævnes, at patienter med Lewis blodtype a-b antigen (5% af normalbefolkningen) ikke har målbar CA19-9 i hverken serum eller pancreassaft (29). CA19-9 falder efter resektion af tumoren. Ved recidiv fik 88% atter stigning i CA19-9. Sempel laparotomi, biopsi eller stentanlægning vil ikke øge CA19-9-niveauet signifikant (30). En anden tumormarkør er amylin (IAPP), et peptid-hormon der produceres i  $\alpha$ -cellerne i pancreas, hvor det er kolokaliseret med insulin i  $\beta$ -cellerne. Amylin er forhøjet hos patienter med CP og glukoseintolerans, sensitiviteten er 40% og specificiteten 92%. Ved at teste for CA19-9 og amylin samtidig er den samlede sensitivitet 82% og specificiteten 88%. Har patienten desuden diabetes, er sensitiviteten af de kombinerede test 90%. *E.P. DiMaggio* anbefaler at anvende de to tumormarkører samt at kombinere med spiral-CT af abdomen og EUS ved positive

fund. Det foreslås, at screeningen starter i 35-års-alderen (33).

EUROPAC har også en protokol for sekundær screening af HP-patienter. Protokollen omfatter alle HP-patienter >30 år. Der foretages ERCP med aspiration af pancreassaft, der undersøges for mutationer af k-ras, p53, SMADA4 og p16. Samtidig udføres spiral-CT og EUS (34).

*Gates L.K., Ulrich C.D. og Whitcomb D.C.* har regnet ud, at det årligt vil koste 2.520 \$ per patient at screene for evt. udvikling af cancer. Denne screening vil omfatte spiral-CT, ERCP, EUS samt serum- og blodmarkører. Hvis man nøjes med EUS og undersøgelse med markører af pancreassaft optaget ved duodenal aspiration koster screening af en patient 400 \$ per år (14).

Der har ved de seneste HP-symposier været stor diskussion om, hvilken screeningsmetode der er bedst. Alle screeningsmetoder har mangler, og nytten er ikke bevist.

#### Summary

**Maiken Thyregod Jørgensen & Ove B. Schaffalitzky de Muckadell: Hereditary pancreatitis.**

Ugeskr Læger 2003;165:447-51.

Hereditary pancreatitis (HP) is a disease which has been discovered quite recently. The inheritance is autosomally dominant with 80% penetrance. It gives the same symptoms as acute pancreatitis in early childhood and ends up with chronic pancreatitis. In 60% of the patients, a mutation in the trypsinogen gene can be demonstrated. The remaining 40% of the HP patients are diagnosed on the basis of clinical criteria. The acute and the chronic pancreatitis are treated as usual. It is important to recognize the disease because patients with HP have a 50 times increased risk of developing pancreatic cancer. At the age of 70, 40% have developed pancreatic cancer. This risk doubles for cigarette smokers. Screening programmes for HP in order to prevent pancreatic cancer are, however, expensive and troublesome.

Reprints: *Maiken Thyregod Jørgensen*, Kløvrvænget 20 B, lejl. 601, DK-5000 Odense C.

Antaget den 14. august 2002.

Odense Universitetshospital, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S.

#### Litteratur

1. Greenberger JN, Toskes PP, Isselbacher KJ. Acute and chronic pancreatitis. I: Fauci SA, Braunwald E, Isselbacher JK, Wilson DJ, Martin BJ, Kasper LD, eds. Harrison's principles of internal medicine. McGraw Hill, 1998: 1748-51.
2. Lowenfels AB, Masionneuve P, Withcomb DC and the International Hereditary Pancreatitis Study Group. Risk factors for cancers in hereditary pancreatitis. *Med Clin Northam* 2000; 84: 565-573
3. Comfort MW, Gambrell EE, Baggenstone AH. Chronic relapsing pancreatitis. A study of twenty-nine cases without associated diseases of the biliary or gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1968; 54: 760-5.
4. Gross JB, Ulrich JA, Maher FF. Further observations on the hereditary form of pancreatitis. I: De Reuck AVS, Commeron MP, eds. The exocrine pancreas, normal and abnormal function. Boston: Ciba Foundation Symposium Boston, Little Brown and Co. 1962: 278-305.
5. Comfort M, Steinberg A. Pedigree of a family with hereditary pancreatitis, chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952; 21: 54-64.
6. Hodgdon SJ. Hereditary pancreatitis: perceptions, obstacles and motiva-

- tion. Hereditary Pancreatitis Research News, Midwest Multicenter Pancreatic Study Group 2000; 5: 2.
7. Gorry M, Furey W, Gabbazadeh D. Multiple mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with hereditary pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 163-8.
  8. Brentnall T, Lynch H, Bartsch DK, Ulrich C, Friess H, Easton et al. Pancreatic cancer: risks, screening, and surgery. *Hereditary Pancreatitis Research News Midwest Multicenter Pancreatic Study Group* 2000; 6: 1.
  9. Teich N, Ockenga J, Hoffmeister A, Manns M, Mossner J, Keim V. Chronic pancreatitis associated with an activation peptide mutation that facilitates trypsin activation. *Gastroenterol* 2000; 119: 461-5.
  10. Pfitzer HR, Barmada MM, Brunskill JPA, Finch R, Hart SP, Neoptolemos J et al. SPINK 1/PSTI polymorphisms act as disease modifier in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 615-23.
  11. Gates LK. Preventive strategies and therapeutic options for hereditary pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000; 84: 589-95.
  12. Le Bodic L, Schnee M, Georgelin T, Soulard F, Ferec C, Bignon JD, Sagniez M. An exceptional genealogy for hereditary chronic pancreatitis. *Dig Scr* 1996; 41: 1504-10.
  13. Perrault J. Hereditary pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23: 743-52.
  14. Gates LK, Ulrich CD, Withcomb DC. Hereditary pancreatitis, gene defects and their implications. *Surg Clin* 1999; 4: 711-22.
  15. Withcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossneheimer MJ. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-5.
  16. Bell SM, Barnett C., Markham AF, Lench NJ. Evidence for a common mutation in hereditary pancreatitis. *J Clin Mol Pathol* 1998; 51: 115-7.
  17. Gorry M, Gabbazadeh D, Furey W, Gates LK, Preston AR, Aston EC et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with hereditary pancreatitis recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 1997; 113: 1063-8.
  18. Withcomb DC. Hereditary pancreatitis new insights into acute and chronic pancreatitis. *GUT* 1999; 45: 317-22.
  19. Abita JP, Delaage M, Lazdunski M. The mechanism of activation of trypsinogen. The role of the few N-terminal aspartyl-residues. *Eur J Biochem* 1969; 8: 314-24.
  20. Brigteux-Gregoire S, Schyns R, Florin M. Phylogeny of trypsinogen activated peptides. *Comp Biochem Physiol* 1972; 42: 23-39.
  21. Witt H, Luck W, Becker M. A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 1999; 117: 7-10.
  22. Perrault J. Hereditary pancreatitis. Historical perspectives. *Med Clin North Am* 2000; 84: 519-29.
  23. *Cancer facts and figures*. Atlanta: American Cancer Society, 1997.
  24. Withcomb DC; Conference report: the first international symposium on hereditary pancreatitis. *Pancreas* 1999; 18: 1.
  25. Lowenfels A, Maisonneuve P, DiMaggio EP, Elitsur Y, Gates LK. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *J Nat Cancer Inst* 1997; 89: 442-6.
  26. Patrianakos C, Hoffmann D. Chemical studies on tobacco smoke LXIV. On the analysis of aromatic amines in cigarette smoke. *J Anal Toxicol* 1979; 3: 150-9.
  27. Falk RT, Pickle WL, Fontham TE, Correa P, Morse A, Chen V et al. Occupation and pancreatic cancer risk in Louisiana. *Am J Indust Med* 1990; 18: 565-76.
  28. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit and cancer. I epidemiology. *Cancer cases and control* 2 1991; 325-7.
  29. Malescia A, Tommasini MA, Bonato C, Bocchia P, Bersani M, Zerbi A et al. Determination of CA 19-9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnoses of pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 1987; 92: 60-7.
  30. Safi F, Schlosser W, Falkenreik S, Beger HG. CA19-9 in serum course and prognosis of pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1996; 20: 155-61.
  31. Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Hamano H, Kitagawa M, Saki Y. Sensitive serum markers detecting pancreatic cancer. *Cancer* 1988; 61: 1827-31.
  32. Palsom B, Masson P, Andersen-Sandberg A. Tumor marker CA 50 levels compared to signs and symptoms in the diagnosis of cancer pancreatic. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 151-61.
  33. DiMaggio EP. Pancreatic cancer, clinical presentation, pitfalls and early clues. *Annals Oncol* 1999; 10 (suppl 4): 140-2.
  34. Howes N, Greenhalf W, Neoptolemon MA. Screening for early pancreatic ductal adenocarcinoma in hereditary pancreatic. *Med Clin North Am* 2000; 84: 719-38.

## Glukosamin og kondroitinsulfat ved behandling af slidgigt

### OVERSIGTSARTIKEL

Peter Angermann

### Resumé

Glukosamin og kondroitinsulfat er naturligt forekommende stoffer, der i stigende omfang anvendes af danske patienter med slidgigt, selv om ingen af stofferne er godkendt i Danmark. Begge stoffer kan indtages peroralt og er uden kendte betydende bivirkninger. Både glukosamin og kondroitinsulfat er undersøgt i laboratorie- og dyreforsøg samt i flere kliniske studier, der tyder på, at de har en moderat effekt på symptomerne ved tidlig eller moderat slidgigt. Langtidseffekten af stofferne er ikke tilstrækkeligt dokumenteret, ligesom der for begge stoffers vedkommende mangler studier vedrørende forholdet mellem dosis og effekt.

Glukosamin og kondroitinsulfat tilhører gruppen af bruskeriverede, naturlige stoffer, hvor andre eksempler er glykosaminoglykanpolysulfat og glykosaminoglykanpeptidkompleks. Der er publiceret et betydeligt antal laboratorie- og dyreeksperimentelle undersøgelser samt kliniske studier i løbet af de seneste 20 år vedrørende disse stoffer, men hverken glukosamin eller kondroitinsulfat er godkendt til salg i Danmark.

Især glukosamin er i løbet af det seneste år blevet tiltagende populært blandt danske slidgigtpatienter, som skaffer sig stoffet fra udlandet eller via internettet. Da danske læger altså i stigende omfang vil blive konfronteret med spørgsmål vedrørende glukosamin og kondroitinsulfat fra patienter med slidgigt, findes det relevant at præsentere den foreliggende videnskabelige litteratur, selv om stofferne ikke forhandles i Danmark.

### Materiale og metoder

Der foreligger et Cochrane-review vedrørende behandling af slidgigt med glukosamin (1) og to metaanalyser ved-