

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

4. Lewis DK, Robinson J, Wilkinson E. Factors involved in deciding to start preventive treatment: qualitative study of clinicians' and lay people's attitudes. *BMJ* 2003;327:841.
5. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 1998;49:196-201.
6. Keller MB, Hirschfeld RMA, Demyttenaere K et al. Optimizing outcomes in depression: focus on antidepressant compliance. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:265-71.
7. Frank E, Judge R. Treatment recommendations versus treatment realities: recognizing the rift and understanding the consequences. *J Clin Psychiatry* 2001;62:10-5.
8. Rosholm JU, Hallas J, Gram LF. Outpatient utilization of antidepressants: a prescription database analysis. *J Affect Disord* 1993;27:21-8.
9. Donoghue J, Hylan TR. Antidepressant use in clinical practice: efficacy v. effectiveness. *Br J Psychiatry Suppl* 2001;42:9-17.
10. Ramana R, Paykel ES, Surtees PG et al. Medication received by patients with depression following the acute episode: adequacy and relation to outcome. *Br J Psychiatry* 1999;174:128-34.
11. Carson AJ, Shah P. Size does matter. *Psychiatr Bull* 2000;24:23-5.
12. Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW et al. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1128-32.
13. Claxton AJ, Li Z, McKendrick J. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment in the UK: risk of relapse or recurrence of depression. *Br J Psychiatry* 2000;177:163-8.
14. Demyttenaere K, Enzlin P, Dewe W et al. Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: Beyond lack of efficacy and adverse events. *J Clin Psychiatry* 2001;62:30-3.
15. Bull SA, Hu XH, Hunkeler EM et al. Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *JAMA* 2002;288:1403-9.
16. Barbui C, Hotopf M, Freemantle N et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic and heterocyclic antidepressants: comparison of drug adherence. (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.
17. Demyttenaere K, van Ganse E, Gregoire J et al. Compliance in depressed patients treated with fluoxetine or amitriptyline. Belgian Compliance Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:11-7.
18. Licht RW, Kessing LV, Larsen JK et al. Dansk Psykiatrisk Selskab Psykofarmakologisk behandling med lithium og antiepileptika *Ugeskr Læger* 2002;164 (suppl 4).
19. Frangou S, Raymont V, Bettany D. The Maudsley bipolar disorder project. *Bipolar Disord* 2002;4:378-85.
20. Kessing LV. Course and cognitive outcome in major affective disorders [disp]. København: Københavns Universitet, 2001.
21. Keck PE Jr., McElroy SL, Strakowski SM et al. Compliance with maintenance treatment in bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:87-91.
22. Vestergaard P, Schou M. Prospective studies on a lithium cohort. 1. General features. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:421-6.
23. Svarstad BL, Shireman TI, Sweeney JK. Using drug claims data to assess the relationship of medication adherence with hospitalization and costs. *Psychiatr Serv* 2001;52:805-11.
24. Johnson RE, McFarland BH. Lithium use and discontinuation in a health maintenance organization. *Am J Psychiatry* 1996;153:993-1000.
25. Scott J, Pope M. Self-reported adherence to treatment with mood stabilizers, plasma levels, and psychiatric hospitalization. *Am J Psychiatry* 2002;159:1927-9.
26. Maarbjerg K, Aagaard J, Vestergaard P. Adherence to lithium prophylaxis: I. Clinical predictors and patient's reasons for nonadherence. *Pharmacopsych* 1988;21:121-5.
27. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A et al. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61:549-55.
28. Jamison KR, Gerner RH, Goodwin FK. Patient and physician attitudes toward lithium: relationship to compliance. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:866-9.
29. Greenhouse WJ, Meyer B, Johnson SL. Coping and medication adherence in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000;59:237-41.
30. Schumann C, Lenz G, Berghofer A et al. Non-adherence with long-term prophylaxis: a 6-year naturalistic follow-up study of affectively ill patients. *Psychiatry Res* 1999; 89:247-57.
31. Haynes RB, McDonald H, Garg AX et al. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Peet M, Harvey NS. Lithium maintenance: 1. A standard education programme for patients. *Br J Psychiatry* 1991;158:197-200.
32. Colom F, Vieta E, Martinez AA et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:402-7.
33. Lam DH, Watkins ER, Hayward P et al. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:145-52.
34. Lin EH, von Korff M, Ludman EJ et al. Enhancing adherence to prevent depression relapse in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:303-10.
35. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G et al. Patient adherence in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2002;180:104-9.
36. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.

Virker enzymsubstitutionsbehandling analgetisk ved kronisk pancreatitis?

Reservelæge Marie-Louise Hvass Hansen & overlæge Jüri Johannes Rumessen

Amtssygehuset i Gentofte, Medicinsk afdeling F

Incidensraten for kronisk pancreatitis i Danmark er 5-10 pr. 100.000 indbyggere pr. år. Prævalensen er ca. 1 pr. 2.500 for mænd og 1 pr. 10.000 for kvinder. Den altdominerende årsag er alkoholmisbrug, der er årsag til op mod 70% af tilfældene. Andre årsager er bl.a. galdesten, virale infektioner, hyperparatyroidisme, dyslipidæmi og idiopatiske tilfælde. Det kliniske

billede er præget af intermitterende abdominalsmerter, vægttab samt endokrin og eksokrin dysfunktion. Patienter med alkoholisk kronisk pancreatitis og fortsat alkoholforbrug har en syvårsoverlevelse på 50% [1]. Behandlingen retter sig dels mod udløsende årsager og komplikationer, dels mod symptomer.

Den store kliniske udfordring ved kronisk pancreatitis er at opnå en sufficient smertedækning. Standardbehandlingen er dels gængse analgetika (*non-steroid anti-inflammatorary drugs* (NSAID) og opioider), dels enzymsubstitution. Det sidste til trods for divergerende resultater i klinisk kontrollerede undersøgelser vedrørende den smertestillende effekt af enzymsubstitution. Formålet med denne artikel er at undersøge, i

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

hvilken udstrækning brugen af enzymsubstitution mod smerter ved kronisk pancreatitis er evidensbaseret.

Smertepatogenesen ved kronisk pancreatitis er ukendt. Der eksisterer flere smerteteorier (perineural inflammation, øget visceral nociception, motilitetsforstyrrelse, forhøjet intraduktalt tryk m.fl.). Rationalet bag enzymsubstitution som smertebehandling baseres på en teori om et inhibitorisk feedbacksystem på pancreassekretionen, aktiveret af luminal proteaser i duodenum og medieret via kolecystokinin (CCK). Efter teorien er der ved kronisk pancreatitis som følge af eksokrin dysfunktion lav luminal proteaseaktivitet og højt CCK-niveau. Herved stimuleres pancreassekretionen, og det intraduktale tryk øges, hvilket skulle fremkalde smerter. Ved at tilføre perorale proteaser skulle CCK hæmmes, pancreassekretionen nedsættes og det intraduktale tryk reduceres [2].

Virker behandlingen?

Ved søgning i PubMed, Web of Science, Cochrane-databasen samt i referencelister/hånd søgning fremkom i alt seks dobbeltblindede, randomiserede studier på engelsk, hvor effekten af pancreassubstitution på smerter er undersøgt. Fem i artikelform [3-7] og et som abstrakt [8]. Hertil kommer en metaanalyse [9], der inkluderer de fundne studier. Hovedresultaterne af de forskellige studier er opsummeret i **Tabel 1**.

I to af studierne [3, 4] fandtes signifikant smertereduktion ved behandling med enzymsubstitution, mens der i de fire øvrige studier [5-8] ikke fandtes nogen effekt på smerter ved behandling med enzymer. I metaanalysen [9] konkluderes det, at 52% af patienterne foretrak enzymbehandling frem for placebo, hvilket ikke var signifikant forskelligt fra nulhypotesen.

Som det fremgår af Tabel 1, er der store forskelle i studierne design, hvilket gør en sammenligning problematisk:

- Enzymdosis er uklar i de pågældende studier og under alle omstændigheder variabel.
- Tabletformuleringen (*enteric coated* vs. *non-enteric coated*), som kan have betydning for, hvor i tarmen enzymerne frigives, varierede mellem studierne. De to studier, hvor der fandtes signifikant smertereduktion ved brug af enzymsubstitution [3, 4], anvendte *non-enteric coated*-enzympræparater, mens der i de øvrige fire, hvor der ikke kunne påvises nogen signifikant effekt [5-8], anvendtes *enteric coated*-præparater. Det har været anført, at *enteric coated*-enzympræparater først frigives i jejunum, og at dette kunne være årsagen til den manglende effekt på smertelindring ved kronisk pancreatitis. Det er dog påvist for to af de fire anvendte præparater, at enzymerne frigives i duodenum [9, 10].
- Patientmaterialerne er meget heterogene, hvad angår køns sammensætning, ætiologi, sværhedsgrad af sygdommen, kroniske vs. intermitterende smerter, sygdomsvarighed m.m.
- Som ofte ved forholdsvis sjældne sygdomme, er der tale

om små patientpopulationer, hvilket øger risikoen for type II-fejl. Denne er ikke beregnet i nogen af studierne, men vil typisk være meget stor.

- Resultaterne af studierne er i høj grad baseret på patienternes individuelle smertescore. De fleste smertescoremetoder må anses for at være bløde, kvalitative endemål. Visuelle analogskalaer, der er anvendt i disse studier, anses af mange for at være upålidelige, især fordi der er store individuelle forskelle i opfattelsen af »vært tænkelige smerter«. Interpatientvariationen i smerteopfattelse må anses for at være meget stor.
- Behandlingsvarighederne er yderst variable med spændvidde fra en uge til fire måneder. Hyppigheden og sværhedsgraden af abdominalsmerter ved kronisk pancreatitis er typisk så variabel, at behandlingsvarigheder på 1-2 uger må antages at være for korte til at man kan vurdere effekten af et givent præparat.
- Intrapatientvariationen ved intermitterende smertetilstande af denne art er selvsagt meget stor, hvilket problematiserer overkrydsningsdesign med små patientantal. Ved overkrydsningsforsøg med mulig efterslæbseffekt, skal der indskydes en passende udvaskningsperiode mellem de to behandlinger. Af de seks omtalte studier er der kun i to af studierne til dels taget højde herfor, idet der i *Isaksson et al* [3] er indlagt en uges pause mellem behandling og placebo, og i *Halgreen et al* [5] er indlagt en uge til ekvilibriering. En mulig periodeeffekt, en almen, generel tendens til bedring i anden undersøgelsesperiode er kun diskuteret i studiet af *Malesci et al* [7].

Med disse punkter in mente er det derfor tvivlsomt, om de seks studier er sammenlignelige. Metaanalysens svagheder fremgår således.

Konklusion

Skulle man ønske at foretage et større studie til belysning af en mulig smertestillende effekt af enzymsubstitutionsbehandling, må der inkluderes en større og mere velkarakteriseret patientpopulation. Ud over placebokontrol kunne overvejes undersøgelse af *enteric coated*- vs. *non-enteric coated*-tabletter og \pm protonpumpeninhibitor (PPI)-behandling.

Spørgsmålet er så, om det er klinisk interessant at forfølge denne hypotese? Smertepatofysiologien bag kronisk pancreatitis er som anført stadig ikke kortlagt, og resultaterne af subgruppeanalyser kunne tyde på, at det især er patienter med idiopatisk pancreatitis, der reagerer positivt på enzymbehandling [3, 4]. Disse patienter udgør et mindretal af pancreatitispatienterne og kan være svære at identificere og inkludere i højt nok antal i et eventuelt studie. Type II-fejlriskoen ved en sådan undersøgelse bør principielt være lav, da det er af væsentlig klinisk betydning at vide, om enkelte patienter kan have gavn af behandlingen. Behandlingen ville i så fald blive iværksat af de fleste gastroenterologer selv ved et højt *number needed*

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Sammenligning af dobbeltblindede, randomiserede studier

	Antal patienter (mand/kvinde)	Ætiologi	Sygdoms-varighed	Sværhedsgrad	Inklusions/eksklusionskriterier	Behandlings-varighed	Formulering	Dosis	Effekt mål/smertescor	Resultater
<i>Isaksson et al.</i> , 1983 [3]	19 (11/8)	10 alkoholiske 2 familiære 5 idiopatiske 1 galdesten 1 traumatisk	-8,4 år	Kroniske smerter 7 diabetes mellitus 8 opererede 9 steatoré	Anamnese + 2 af: - nedsat amylase - patologisk Lundh-test - forkalkninger - patologisk ERCP - histologi	1 uge med hhv. behandling og placebo (1 uges pause mellem)	Pankreon (non-enteric coated)	7,5 ml 5 x daglig	Smerteskala: 0-10	Smertereduktion: Hos 15 af 19 med behandling = signifikant bedre end placebo Analgetikaforbruget viste ikke et signifikant fald
<i>Slaff et al.</i> , 1984 [4]	20 (9/11)	10 alkoholiske 10 idiopatiske	Min. 3 mdr. med smerter	Kroniske smerter	Abnorm sekretintest	30 dage med hhv. behandling og placebo (ingen pause)	Ilozyme (non-enteric coated)	6 kapsler 4 x daglig	Smertescor: 0-4	Smertereduktion: - mild til moderat: 9 ud af 12 - svær: 2 ud af 8 Signifikant Analgetikaforbruget faldt signifikant hos 9 ud af 12 med mild til moderat sygdom
<i>Halgreen et al.</i> , 1986 [5]	20 (12/8)	11 alkoholiske 4 idiopatiske 1 hyperlipidæmi 3 galdesten 1 hyperparatyreoidisme	-7,4 år	Nedsat funktion + 1 af: - forkalkninger - patologisk ERCP - tidligere akutte anfald Gastroskopi viste normale forhold. Ingen pseudocyster eller levergalde-sygdom ved UL	2 uger med hhv. behandling og placebo (registrering i 2. og 4. uge)	Pancrease (enteric coated)	2 kapsler 3 x daglig	Smerteskala: 0-10 Subjektive smerter: 0-5 Analgetikaforbrug	Smertescor: Svær sygdom: Placebo: 3,5. Behandling: 2,6 Mild til moderat sygdom: Placebo: 1,5. Behandling: 2,0 Ikke signifikant	
<i>Larvin et al.</i> , 1991 [8]	65 (40/25)	36 alkoholiske		Ingen steatoré		4 uger med hhv. behandling og placebo (ingen pause)	Creon (enteric coated)	3 kapsler 4 x daglig	Smertescor: 0-5	24 foretrak placebo 29 foretrak behandling 12 havde ingen præference Ikke signifikant Analgetikaforbruget viste ikke et signifikant fald
<i>Mössner et al.</i> , 1992 [6]	43 ^a	70% alkoholiske	Min. 50 mdr.	+ ERCP + Biokemi Ingen steatoré, pseudocyster eller pancreasoperationer		2 uger med hhv. behandling og placebo (ingen pause)	Panzylrat (enteric coated)	2 kapsler x 5	Smertegrad: 0-3 (ingen/ldt/moderat/svær)	Smertereduktion: Behandling: 25 ud af 43 Score: 1,08 ± 0,87 Placebo: 18 ud af 43 Score: 1,26 ± 0,89 Ikke signifikant
<i>Malesci et al.</i> , 1995 [7]	22 (19/3)	15 alkoholiske 10 idiopatiske 1 familiær	-6,75 år	Rekurrerende smerter	Klinik + ERCP/ forkalkning/abnormitet/ abnorm sekretintest. Ingen svær steatoré, pseudocyster eller pancreasoperationer m.m.	4 mdr. med hhv. behandling og placebo (ingen pause)	Pancrex-Duo (enteric coated)	4 kapsler 4 x daglig	Smerteskala: 0-10 Analgetikaforbrug	Ingen signifikant forskel Analgetikaforbruget faldt signifikant i anden periode uafhængigt af placebo eller behandling

a) Oprindeligt indgik 47 patienter, men kun 43 gennemførte studiet. Kønstratio er derfor ikke angivet. ERCP: endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi; UL: ultralyd.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

to treat (NNT), eftersom den er harmløs. I modsatte fald ville behandlingen sandsynligvis ikke blive iværksat, da den er besværlig og kræver høj kompliance.

American Gastroenterological Associations (AGA) officielle rekommandation er, at højdosis enzymterapi ikke indebærer nogen risiko og kan være indiceret i smertebehandlingen af nogle patienter [10].

På det foreliggende er der dog ikke evidens for, at enzym-substitution virker smertelindrende hos patienter med smertevoldende kronisk pancreatitis.

Korrespondance: Marie-Louise Hvass Hansen, Annexgårdsvej 42, DK-2610 Rødovre. E-mail: mlhh@mail.dk

Antaget: 4. juni 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Thorsgaard Pedersen N, Nyboe Andersen B, Pedersen G et al. Chronic pancreatitis in Copenhagen. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:925-31.
2. Ihse I, Permerth J. Enzyme therapy and pancreatic pain. *Acta Chir Scand* 1990;156:281-3.
3. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983;28:97-102.
4. Slaff J, Jacobsen D, Tillman CR et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology* 1984;87:44-52.
5. Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:104-8.
6. Mössner J, Secknus R, Meyer J et al. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. *Digestion* 1992;53:54-66.
7. Malesci A, Gaia E, Fioretta A et al. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:392-8.
8. Larvin M, McMahon MJ, Thomas WEG et al. Creon (enteric-coated pancreatin microspheres) for the treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1991;10:A283.
9. Brown A, Hughes M, Tenner S et al. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2032-5.
10. Warsaw AL, Banks P, Fernandez-del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115:765-76.

Sen præsentation af medfødt diafraghernie

En diagnose som bør huskes

Reservelæge Elisabeth Jeanette Broløs,
1. reservelæge Dina Cortes & overlæge Jørgen M. Thorup

Amtssygehuset i Glostrup, Børneafdelingen, og
H:S Rigshospitalet, Børnekirurgisk Afdeling

Resumé

Introduktion: Undersøgelsens formål var at beskrive forskellige debut symptomer ved medfødt diafraghernie, som debuterede efter 1-måneders-alderen, såkaldt sent debuterende medfødt diafraghernie, samt at beskrive hyppigheden af denne misdannelse.

Materiale og metoder: Dette er et retrospektivt studie, der inkluderer journaler på børn som i perioden fra den 1. januar 1993 til den 31. december 2002 var blevet opereret for sent debuterende født diafraghernie på Børnekirurgisk Klinik, Rigshospitalet.

Resultater: Der identificeredes 14 patienter, syv patienter var opereret for Bochdaleck hernie og syv patienter var opereret for Morgagni hernie. Alder ved operation var median ti måneder hos patienter med Bochdaleck hernie og 11 måneder for patienter med Morgagni hernier. Patienter med Bochdaleck hernie havde hyppigere alvorligere symptomer og fund end patienter med Morgagni hernie. Respiratoriske symptomer og fund var de hyppigste. De fandtes hos 43% patienter med Bochdaleck hernie og hos 86% patienter med Morgagni hernie. Opkastninger og/eller dårlig trivsel var dog næsten lige så hyppige symptomer, der fandtes hos henholdsvis 71% og 43%.

Konklusion: Man bør mistænke et sent debuterende medfødt diafraghernie hos en patient med usædvanlige respiratoriske eller gastrointestinale symptomer. Hos sådanne patienter kan røntgenbillede af thorax vise abnorme forhold, trods det at tidligere røntgenbilleder har vist normale forhold. Ved mistanke om et sent debuterende diafraghernie anbefaler vi som første undersøgelse en røntgenundersøgelse af thorax med nedlæggelse af en nasogastrisk sonde, da det letter det diagnostiske arbejde.

Medfødt diafraghernie præsenterer sig oftest inden for de første timer efter barnets fødsel og er ofte livstruende. Mortaliteten er ca. 30% [1], og skyldes primært medfødt lungehypoplasia [2]. Medfødt diafraghernie kan også debutere efter 1-måneders-alderen, man taler da om sent præsenterende diafraghernie. Det er en sjælden tilstand, som ofte volder vanskeligheder at diagnosticere, primært fordi man glemmer diagnosen. Medfødte diafraghernier kan opdeles i de posterolaterale, Bochdaleck hernier og de retrosternale, Morgagni hernier. Fra femte til syvende uge efter befrugtningen dannes diafragma ved sammenvoksning af den pleuroperitoneale membran med septum transversum, hvorved forbindelsen mellem thorax og abdominalhulen lukkes. Et Bochdaleck hernie opstår ved at den perikardioperitoneale kanal ikke lukkes sufficient. De giver ofte symptomer inden for de