

ONDERZOEK

Nederlandse patiënten met erfelijke pancreatitis

HOGE *PRSS1*-MUTATIEFREQUENTIE, RELATIEF WEINIG PIJN

Monique H.M. Derikx, Rene H.M. te Morsche, Jan B.M.J. Jansen en Joost P.H. Drenth

- DOEL** Onderzoek naar genetische, klinische en morfologische kenmerken van hereditaire pancreatitis, een zeldzame vorm van chronische pancreatitis met een vroeg ontstaan van symptomen die onder meer wordt veroorzaakt door mutaties in het *PRSS1*-gen.
- OPZET** Observatieel cohortonderzoek.
- METHODE** De studiepopulatie bestond uit 496 patiënten (27.375 persoonsjaren) verwezen voor moleculaire diagnostiek naar het Universitair Medisch Centrum St Radboud in de periode 2000-2007. Er werden 61 patiënten met een positieve familiegeschiedenis voor hereditaire pancreatitis geselecteerd. Analyse van *PRSS1*-genmutaties werd verricht met complete sequentieanalyse van de exonen. Patiënten ontvingen een gestructureerde vragenlijst.
- RESULTATEN** Uit 25 families werden 61 patiënten geïncludeerd (2047 persoonsjaren). Mutaties in het *PRSS1*-gen kwamen voor bij 52 patiënten (85,2%): p.R122H (67,2%), p.N29I (14,8%), p.E79K (1,6%), p.N29T (1,6%). Bij de 40 patiënten van wie de klinische gegevens bekend waren, was de mediane leeftijd bij het stellen van de diagnose 10,5 jaar (uitersten: 0-42). Pijn werd vastgesteld bij 28 (70% van de 40 patiënten bij wie alle informatie compleet was). Vanwege de pancreatitisaanvallen werden 27 patiënten (67,5%) één of meer keren opgenomen in het ziekenhuis. Exocriene en endocriene disfunctie werd vastgesteld bij 6 patiënten (15%). Bij 24 patiënten (60%) was ooit een chirurgische interventie verricht; bij 10 van hen een pancreaticojejunostomie (25%). Een positieve familiegeschiedenis voor een pancreascarcinoom werd gezien bij 5 patiënten (12,5%).
- CONCLUSIE** Het percentage *PRSS1*-genmutaties was hoog (85,2%) in dit Nederlandse cohort patiënten met hereditaire pancreatitis. De meeste patiënten hadden geen chronische pijn.

Chronische pancreatitis is een chronische ontstekingsziekte van de pancreas waarbij de meeste patiënten hun arts bezoeken wegens steeds weerkerende buikpijnaanvallen. Bij het grootste deel van de patiënten is er overmatig alcoholgebruik, maar bij 5-10% lijkt een erfelijke factor een belangrijke rol te spelen. Deze vorm noemt men ook wel hereditaire pancreatitis. Het is een autosomaal dominante ziekte, waarbij patiënten reeds op jonge leeftijd terugkerende aanvallen van acute of chronische pancreatitis hebben zonder duidelijk uitlokkende factoren zoals alcoholgebruik.¹⁻⁴ De terugkerende aanvallen kunnen leiden tot calcificering van de pancreas, verstoring van de anatomische eigenschappen, fibrosering, spijsverteringsstoornissen en diabetes mellitus en zelfs een pancreascarcinoom.⁵⁻¹⁰ Tot nu toe zijn in Europa 112 families met deze erfelijke vorm van chronische pancreatitis beschreven, waarvan er 2 afkomstig zijn uit Nederland.¹¹

Hereditaire pancreatitis wordt veroorzaakt door mutaties in het gen dat codeert voor het verteringsenzym trypsinogeen: *PRSS1*.⁵⁻¹⁴ Voedselinname stimuleert de productie van trypsinogeen in de pancreas. Trypsinogeen wordt pas in de darm actief als het door het lokaal aanwezige enzym enteropeptidase wordt gesplitst tot trypsin. Door

Universitair Medisch Centrum St Radboud,
afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Nijmegen.
M.H.M. Derikx, student-assistent;
R.H.M. te Morsche, analist;
prof.dr. J.B.M.J. Jansen en prof.dr. J.P.H. Drenth,
maag-darm-leverartsen.
Contactpersoon: prof.dr. J.P.H. Drenth
(joostphdrenth@cs.com).

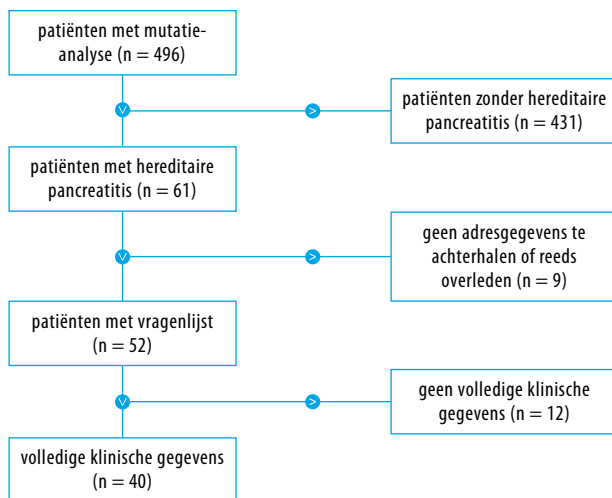
mutaties in het *PRSS1*-gen wordt trypsinogeen sneller actief of wordt het minder snel afgebroken en daardoor kan het in de pancreas aanzienlijke schade aanrichten (de *PRSS1*-mutatie rekent men dan ook tot de 'gain of function'-mutaties). De 2 meest voorkomende *PRSS1*-mutaties zijn p.R122H en p.N29I.¹²⁻¹⁶ Naast het *PRSS1*-gen is ook het *SPINK1*-gen een risicogen voor pancreatitis. *SPINK1* remt trypsineactiviteit en ook mutaties in dit gen kunnen leiden tot idiopathische chronische pancreatitis.^{17,18}

Hoewel de genetische pathofysiologie van hereditaire pancreatitis opgehelderd lijkt, is het onduidelijk of er een relatie is tussen de genetische afwijkingen en het klinische beloop van hereditaire pancreatitis. Wij onderzochten de genetische, klinische en morfologische kenmerken bij een cohort Nederlandse patiënten met hereditaire pancreatitis.

PATIËNTEN EN METHODEN

PATIËNTEN

Wij includeerden 496 patiënten met chronische pancreatitis; in totaal ging het om 27.375 persoonsjaren. Dit waren alle patiënten die in de periode van 2000-2007 waren verwezen naar het Universitair Medisch Centrum (UMC) St Radboud te Nijmegen voor moleculaire diagnostiek van hereditaire pancreatitis (figuur 1).



FIGUUR 1 Selectie van patiënten in een onderzoek naar de genetische, klinische en morfologische kenmerken van hereditaire pancreatitis. Er waren 496 patiënten bekend met geanalyseerde mutaties voor chronische pancreatitis. Bij 61 patiënten werd hereditaire pancreatitis geconstateerd op basis van familieanamnese of positieve uitslag van de mutatieanalyse. Van 9 patiënten waren geen adresgegevens te achterhalen of ze waren overleden. Uiteindelijk waren van 40 patiënten volledige klinische gegevens beschikbaar.

In dit cohort hadden 61 patiënten (26 mannen en 35 vrouwen) uit 25 families een positieve familiegeschiedenis voor pancreatitis. Hereditaire pancreatitis wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van 2 eerstegraadsfamilieleden (broers, zussen, vader, moeder, kinderen) of 3 of meer tweedegraadsfamilieleden in 2 of meer generaties met terugkerende aanvallen van acute of chronische pancreatitis zonder de aanwezigheid van uitlokkende factoren en/of de aanwezigheid van een mutatie binnen het *PRSS1*-gen.

De studie werd goedgekeurd door de Commissie Mensgebonden Onderzoek van het UMC St Radboud, Nijmegen.

VRAGENLIJST

Met een gestructureerde vragenlijst informeerden we naar de pancreatitis: aanvallen, pijn, exocriene en endocriene insufficiëntie. Daarnaast werd gevraagd naar roken, alcoholgebruik, medicatiegebruik, voorgeschiedenis en chirurgische ingrepen. Voorts vroegen we naar familieleden met cystische fibrose of een pancreascarcinoom.

Deze vragenlijst was een Nederlandse versie van die van de European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer (EUROPAC) (www.europac.org.eu).³ EUROPAC onderzoekt de prevalentie en de klinische kenmerken van patiënten met hereditaire pancreatitis binnen Europa. Dit om de verspreiding van *PRSS1*-mutaties binnen Europa vast te stellen en de correlatie tussen genotype en fenotype te bepalen, inclusief het risico op het ontstaan van een pancreascarcinoom. Naast de vragenlijsten werden klinische gegevens verzameld door systematisch statusonderzoek van de patiënten.

DNA-SEQUENTIEANALYSE

We isoleerden DNA uit volbloed met een commerciële methode (Puregene DNA-isolatiekit, Gentra Systems, Minneapolis, MN, VS). Bij alle patiënten verwezen voor moleculaire diagnostiek analyseerden we de sequentie van de exonen en de flankerende intron-exonovergangen van het *PRSS1*-gen.⁴ Tevens onderzochten we de sequentie van exon 3 van het *SPINK1*-gen.

STATISTISCHE ANALYSE

De U-toets van Mann en Whitney werd gebruikt voor het vergelijken van genotypen bij patiënten met hereditaire pancreatitis, weergegeven volgens een ordinale schaal. Uitslagen met een p-waarde < 0,05 werden als statistisch significant beschouwd. Analyses voor beschrijvende statistiek werden verricht met Graphpad Prism 4.0 software (GraphPad Software; San Diego, VS).

RESULTATEN

DEMOGRAFISCHE KENMERKEN

We stuurden een vragenlijst naar 52 van de 61 geselecteerde patiënten die genetisch onderzocht waren; het ging om 2047 persoonsjaren. Van de 9 andere patiënten was er geen actueel adres voorhanden of ze waren inmiddels overleden. Bij alle patiënten bekend in het UMC St Radboud werd statusonderzoek verricht en van andere patiënten werd klinische informatie bij de verwijzer opgevraagd. Hierdoor waren van 40 patiënten de klinische gegevens volledig beschikbaar (zie figuur 1).

MUTATIEANALYSE

Bij 52 van de 61 patiënten met allen een positieve familie-anamnese (85%) ontdekten we een *PRSS1*-genmutatie. Daarbij vonden we 4 unieke mutaties, te weten: p.N29I (n = 9; 14,8%), p.R122H (n = 41; 67,2%), p.E79K (n = 1; 1,6%) en p.N29T (n = 1; 1,6%). Daarnaast troffen we het p.N34S-*SPINK1*-polymorfisme aan in een homozygote vorm bij een broer en een zus, maar ook in een heterozygote vorm naast een p.N29I-*PRSS1*-mutatie. Eén patiënt zonder *PRSS1*-mutatie was al bekend wegens heterozygotie voor een mutatie van het gen voor cystische fibrose (*CFTR*-genmutatie).

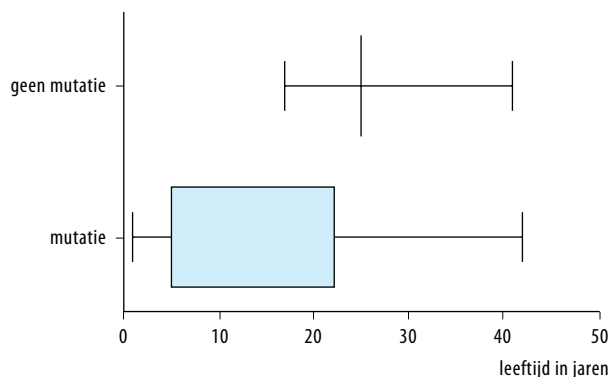
PANCREATITIS

Duur en lengte van aanvallen. De mediane leeftijd waarop de diagnose 'pancreatitis' werd gesteld, was 10,5 jaar (uitersten: 0-42). Bij patiënten met een *PRSS1*- of een *SPINK1*-mutatie werd de pancreatitis mediaan 15 jaar eerder gediagnosticeerd: op de leeftijd van 10 versus 25 jaar (p = 0,09) (figuur 2). De aanwezigheid van een genmutatie hing niet significant samen met het aantal aanvallen: patiënten met een *PRSS1*- of een *SPINK1*-mutatie maakten mediaan 10 aanvallen door, bij patiënten met hereditaire pancreatitis zonder mutatie was dat 8 aanvallen (p = 0,78) (tabel).

De mediane duur van de pancreatitisaanvallen bedroeg 5 dagen (uitersten: 1-42) voor zowel de patiënten met als zonder een mutatie (p = 0,57). Van de 40 patiënten hadden 30 een ziekenhuisopname gehad wegens een pancreatitisaanval. Patiënten met een mutatie werden vaker opgenomen dan die zonder, namelijk 8,2 maal versus 5,0 maal (niet significant: p = 0,45).

SYMPTOMEN

Van de 40 patiënten hadden 30 een combinatie van klachten zoals misselijkheid, braken en pijn; 3 patiënten hadden alleen pijnklachten. Deze pijn was meestal gelokaliseerd in de epigastriale en de lumbilicale regio. Bij 4 patiënten ging het om een drukkend gevoel in de buik of diarree. Circa 30 patiënten gaven aan dat psychische



FIGUUR 2 Leeftijd van patiënten met hereditaire pancreatitis op het moment dat de diagnose 'pancreatitis' werd gesteld. Bij patiënten zonder *PRSS1*-genmutatie (n = 9) werd de diagnose mediaan 10 jaar later gesteld dan bij degenen met een mutatie (n = 52). Het verschil was niet significant (p = 0,09). In de groep met de mutatie geeft de box het gebied tussen het 1e en het 3e kwartiel weer; in de groep zonder mutatie was het aantal patiënten daarvoor te klein.

stress, grote of vette maaltijden en alcoholgebruik de klachten uitlokten.

Van de 40 patiënten gebruikten 27 medicatie voor de pijn aanvallen zoals paracetamol (n = 18; 30%), niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (n = 2; 7%), opiaten (n = 4; 11%) of een combinatie hiervan (n = 6; 22,5%). Het gebruik van pijnstillers verschilde niet bij patiënten met en zonder een genmutatie (p = 0,96). Bij 3 patiënten, van wie er één 10 jaar was, waren er ondanks de aanwezigheid van een *PRSS1*-mutatie bij de laatste follow-up geen klachten.

TABEL Kenmerken van 61 patiënten met hereditaire pancreatitis

kenmerk	<i>PRSS1</i> -mutatie	
	ja (n = 52)	nee (n = 9)
gemiddeld aantal aanvallen van pancreatitis	10	8
mediane lengte van een aanval in dagen	5	5
complicaties		
diabetes mellitus (aantal patiënten)	6	1
verteringsstoornissen (aantal patiënten)	6	0
calcificaties (aantal patiënten)	7	3
cysten en pseudocysten (aantal patiënten)	12	2
gemiddeld aantal ziekenhuisopnames per jaar	8,2	5,0

LEERPUNTEN

- Chronische pancreatitis uit zich meestal door steeds weerkerende buikpijnaanvallen.
- De meeste patiënten met chronische pancreatitis gebruiken overmatig alcohol, maar bij 5-10% is er een erfelijke factor: hereditaire pancreatitis. Dat is een autosomaal dominante ziekte. Vaak gaat het om een mutatie in het *PRSS1*-gen dat codeert voor het verteringsenzym trypsinogeen.
- In de Nederlandse populatie van patiënten met erfelijke pancreatitis is er een hoge mutatiefrequentie in het *PRSS1*-gen.
- Het fenotype in dit cohort is relatief mild aangezien weinigen last hebben van chronische pijn.

BELOOP

Van de patiënten hadden 7 diabetes mellitus, van wie 1 patiënt geen pancreatitismutatie had. Een aantal patiënten gebruikte pancreasenzymen. Pancreasenzymen kunnen voor exocrien pancreasfalen worden gebruikt, maar ook voor pijnverlichting. Bij 6 patiënten was er steatorroe en dus een indicatie voor pancreasenzymgebruik; bij de andere patiënten ging het om pijnmedicatie of was het onduidelijk of er steatorroe was.

Met beeldvormende diagnostiek werden bij 10 patiënten calcificaties en bij 14 patiënten cysten of pseudocysten vastgesteld. Van de patiënten ondergingen 24 een operatieve ingreep zoals pancreaticojejunostomie (n = 10), resectie van een pancreascyste (n = 2), cholecystectomie (n = 5) en appendectomie (n = 3). Verder ondergingen 4 patiënten een thoracoscopische splanchnicusdenervatie voor hun pijnklachten. Er was geen significant verschil voor deze parameters tussen patiënten met en zonder een mutatie.

In het totale cohort werd geen pancreascarcinoom vastgesteld, maar 5 patiënten uit 3 families hadden wel een familielid met een pancreascarcinoom.

INTOXICATIES

Van de 40 patiënten rookten er 9 en 6 patiënten hadden voorheen gerookt met een gemiddelde van 13,5 pakjaren. Van de patiënten gebruikten 14 alcohol; de mediane consumptie bedroeg 4 eenheden/week. Het hebben van een *PRSS1*-mutatie hing niet samen met het gebruik van alcohol of nicotine.

BESCHOUWING

Een aanzienlijk deel (85%) van de besproken patiënten met hereditaire pancreatitis had een *PRSS1*-genmutatie. Dit is vergelijkbaar met resultaten uit een Europese studie waarbij de mutatiefrequentie 81% was.¹¹ Hoewel er momenteel zo'n 31 verschillende *PRSS1*-mutaties bekend

zijn, vonden wij er in ons cohort slechts 4. De p.R122H- en p.N29I-mutaties worden bij het overgrote deel aangehouden. Bij één patiënt vonden we de p.E79K-mutatie. Deze zeldzame mutatie veroorzaakt een toegenomen activatie en versnelde afbraak van trypsinogeen.¹⁹ Bij een andere patiënt vonden we de p.N29T-mutatie die, net als p.N29I, zorgt voor verminderde autoactivatie en tevens voor een verminderde autolyse, zoals ook de p.R122H-mutaties.²⁰

Wij zochten naar een samenhang tussen de aanwezigheid van een mutatie en de klinische presentatie en het beloop van hereditaire pancreatitis. In een eerder onderzoek lijken patiënten met de p.R122H-mutatie vroeger en meer klachten te krijgen.²¹ In ons cohort zagen wij ook een hogere aanvalsfrequentie en meer complicaties bij patiënten met een *PRSS1*-mutatie (zie de tabel). De kleine patiëntengroep en de hoge mutatiefrequentie maken het echter lastig om beide groepen tegen elkaar af te zetten, waardoor een gedegen uitspraak over het bestaan van een eventuele genotype-fenotypecorrelatie op dit moment niet goed mogelijk is.

Opvallend was dat patiënten in dit cohort relatief weinig symptomen hadden in vergelijking met andere, niet erfelijk bepaalde, vormen van chronische pancreatitis. Patiënten met een niet-erfelijke vorm worden gemiddeld vaker opgenomen en hebben vaker pancreascalificaties en exocriene of endocriene insufficiëntie.²² In ons cohort waren geen patiënten met een pancreascarcinoom.

Hoewel de eerste symptomen van hereditaire pancreatitis in dit cohort vroeg in het leven werden gezien, had de meerderheid van de patiënten relatief weinig pijnaanvallen, namelijk < 1 per jaar. Het voorkomen van pancreascalificaties en -pseudocysten was vergelijkbaar met de bevindingen van andere studies bij patiënten met erfelijke pancreatitis.⁴⁻⁸

Van de patiënten gebruikte 25% chronisch opioïden. Dit laatste is in de praktijk van belang om inzicht te krijgen in de mate van pijn en de pijnbeleving. Verder moet bij opioïdengebruik rekening gehouden worden met opioïdeafhankelijkheid.^{23,24}

Hereditaire pancreatitis is een zeldzaam ziektebeeld, maar bij (jonge) patiënten met recidiverende pancreatitisaanvallen met of zonder een positieve familieanamnese, moet men de aandoening overwegen. Door genetische analyse van het *PRSS1*-gen kan men de diagnose bevestigen.

Persoonlijk nut van de diagnose. Een positieve uitslag geeft duidelijkheid voor zowel patiënten als artsen wat betreft de onderliggende oorzaak. Uit aanvullend commentaar van de patiënten bleek dat zij het belangrijk vonden een concrete oorzaak te hebben voor hun aandoening (resultaten niet apart getoond). Ook gaven ze aan dat ze hierdoor ook aanpassingen hadden doorgevoerd

in hun levensstijl. Een groot deel van de patiënten probeerde bijvoorbeeld minder vet te eten, geen alcohol te nuttigen of te stoppen met roken. Bovendien waren zij zich bewuster van het begin van een nieuwe aanval zodat zij tijdig juist konden handelen.

CONCLUSIE

Hereditaire pancreatitis is een zeldzame vorm van chronische pancreatitis. Bij recidiverende aanvallen van pancreatitis of hevige buikpijn bij relatief jonge patiënten of bij meerdere patiënten binnen één familie is het van

belang rekening te houden met een mogelijke genetische achtergrond. Dat kan aanleiding zijn om over te gaan tot moleculaire diagnostiek.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: M.H.M. Derikx wordt als student-assistent ondersteund door Tramedico.

Aanvaard op 6 april 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:A324

 [Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

LITERATUUR

- Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1952;21:54-63.
- Le Bodic L, Schnee M, Georgelin T, Soulard F, Ferec C, Bignon JD, et al. An exceptional genealogy for hereditary chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1996;41:1504-10.
- Madraso-de la Garza J, Hill I, Lebenthal E. Hereditary pancreatitis. In: Go VL, DiMagno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Scheele GA, editors. *The pancreas: biology, pathobiology, and disease*. 2nd ed. New York: Raven; 1993. p. 1095-101.
- Pfützer R, Myers E, Applebaum-Shapiro S, Finch R, Ellis I, Neoptolemos J, et al. Novel cationic trypsinogen (PRSS1) N29T and R122C mutations cause autosomal dominant hereditary pancreatitis. *Gut*. 2002;50:271-2.
- Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut*. 1999;45:317-22.
- Rosendahl J, Bödeker H, Mössner J, Teich N. Hereditary chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:1.
- Keim V, Bauer N, Teich N. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene. *Am J Med*. 2001;111:622-6.
- Rebours V, Boutron-Ruault M, Schnee M, Férec C. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut*. 2009;58:97-103.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur YM. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:6.
- McFaul CD, Greenhalf W, Earl J, Howes N, Neoptolemos JP, Kress R, et al. Anticipation in familial pancreatic cancer. *Gut*. 2006;55:252-8.
- Howes N, Lerch M, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:252-61.
- Le Bodic L, Bignon JD, Raguene O, Mercier B, Georgelin T, Schnee M, et al. The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7. *Hum Mol Genet*. 1996;5:549-54.
- Archer H, Jura N, Keller J, Jacobson M, Bar-Sagi D. A mouse model of hereditary pancreatitis generated by transgenic expression of R122H trypsinogen. *Gastroenterology*. 2006;131:1844-55.
- Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet*. 1996;14:141-5.
- Férec C, Raguénès O, Salomon R, Roche C, Bernard JP, Guillot M, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for genetic heterogeneity in hereditary pancreatitis. *J Med Genet*. 1999;36:228-32.
- Keim V, Witt H, Bauer N, Bodeker H, Rosendahl J, Teich N, et al. The course of genetically determined chronic pancreatitis. *JOP*. 2003;4:146-54.
- Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor; Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2000;25:213-6.
- Drenth JP, te Morsche R, Jansen JB. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type 1 are strongly associated with chronic pancreatitis. *Gut*. 2002;50:687-92.
- Teich N, le Maréchal C, Kukor Z, Caca K, Witzigmann H, Chen JM, et al. Interaction between trypsinogen isoforms in genetically determined pancreatitis: mutation E79K in cationic trypsin (PRSS1) causes increased transactivation of anionic trypsinogen (PRSS2). *Hum Mutat*. 2004;23:22-31.
- Pfützer R, Myers E, Applebaum-Shapiro S, Finch R, Ellis I, Neoptolemos J, et al. Novel cationic trypsinogen (PRSS1) N29T and R122C mutations cause autosomal dominant hereditary pancreatitis. *Gut*. 2002;50:271-2.
- Creighton JE, Lyall R, Wilson DI, Curtis A, Charnley RM. Mutations of the cationic trypsinogen gene in patients with hereditary pancreatitis. *Br J Surg*. 2000;87:170-5.
- Frulloni L, Gabbriellini A, Pezzilli R, Zerbi A, Cavestro GM, Marotta F, et al. Chronic pancreatitis: report from a multicenter Italian survey (PanCroInfAISP) on 893 patients. *Dig Liver Dis*. 2009;41:311-7.
- Niemann T, Madsen LG, Larsen S. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 2000;27:235-40.
- Malfertheiner P, Dominguez-Muñoz JE, Büchler MW. Chronic pancreatitis: management of pain. *Digestion*. 1994;55(Suppl 1):29-34.