

Update 2005

Richtlijn NGMDL

‘Richtlijn acute pancreatitis’

**Commissie Kwaliteit van het Nederlands Genootschap
van Maag-Darm-Leverartsen**

vastgesteld door ledenvergadering 7 oktober 2005.



INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD	3
SAMENSTELLING WERKGROEP	5
SAMENVATTING MET AANBEVELINGEN	6
INLEIDING	13
DEFINITIES	13
EPIDEMIOLOGIE	14
ETIOLOGIE	15
PATHOFYSIOLOGIE	15
DIAGNOSTIEK	19
SYMPTOMATOLOGIE	19
LICHAMELIJK ONDERZOEK	19
LABORATORIUMDIAGNOSTIEK	19
BEELDVORMENDE DIAGNOSTIEK	23
ECHO	23
CT	24
MRI	26
BEOORDELING ERNST VAN DE PANCREATITIS	29
KLINISCHE CRITERIA	29
RANSON en GLASGOW CRITERIA	30
APACHE II SCORESISTEEM	32
OVERIGE LABORATORIUMBEPALINGEN	33
COMBINATIES	34
BEHANDELING	39
ALGEMENE MAATREGELEN	39
ERCP	42
MEDICAMENTEUZE BEHANDELING	49
ANTIBIOTICA	52
CHIRURGISCHE INTERVENTIE	57
VOEDING	64
BIJLAGEN	66
BIJLAGE 1: OORZAKEN ACUTE PANCREATITIS	
BIJLAGE 2: GENEESMIDDELEN DIE ACUTE PANCREATITIS KUNNEN VEROORZAKEN	
BIJLAGE 3: OORZAKEN HYPERAMYLASEMIE/HYPERLIPASEMIE	
BIJLAGE 4: STUDIES BEOORDELING ERNST PANCREATITIS op basis van KLINISCHE CRITERIA	
BIJLAGE 5: STUDIES BEOORDELING ERNST PANCREATITIS op basis van RANSON EN GLASGOW SCORE	
BIJLAGE 6: APACHE SEVERITY OF DISEASE CLASSIFICATIE	
BIJLAGE 7: STUDIES BEOORDELING ERNST PANCREATITIS op basis van APACHE SCORE	
BIJLAGE 8: STUDIES ANTIBIOTICA	
BIJLAGE 9: STUDIES CHIRURGISCHE BEHANDELING	
BIJLAGE 10: CBO INDELING LITERATUUR NAAR MATE VAN BEWIJS	



Richtlijn acute pancreatitis

VOORWOORD

De richtlijn Acute Pancreatitis is ontwikkeld in het kader van het beleid van de Nederlandsche Internisten Vereniging (NIV) om evidence based richtlijnen op te stellen voor een aantal ziektebeelden uit de Acute Interne Geneeskunde. Voorafgaand aan het bepalen van de onderwerpen is een inventarisatie verricht van de in de Nederlandse opleidingsziekenhuizen aanwezige lokale richtlijnen of protocollen. Daarbij kwam acute pancreatitis naar voren als een onderwerp waar frequent een richtlijn of protocol voor bestond. De NIV heeft in de kennelijke behoefte aan een richtlijn over dit onderwerp reden gezien om deze richtlijn 'Acute pancreatitis' te ontwikkelen. Er is een actieve inbreng geweest van Het Nederlands Genootschap van Maag-, Darm-, Leverartsen, de Nederlandse Vereniging van Heelkunde en de Nederlandse Vereniging voor Radiologie bij het samenstellen van deze richtlijn.

Doelstelling

De richtlijn behandelt het beleid bij patiënten die met een (verdenking op) acute pancreatitis worden opgenomen.

Richtlijngebruikers

De richtlijn is bedoeld voor alle specialismen die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met acute pancreatitis. In de werkgroep die de richtlijn heeft opgesteld zijn internisten, maag-, darm-, leverartsen, chirurgen en radiodiagnosten vertegenwoordigd.

Onafhankelijkheid werkgroepleden

De leden van de werkgroep hebben geen financieel of zakelijk belang bij het onderwerp van deze richtlijn.

Werkwijze van de werkgroep

Bij de ontwikkeling van deze NIV richtlijn Acute Pancreatitis heeft de werkgroep zich vooral gericht op die facetten van het ziektebeeld waar verschil van inzicht over bestaat of waarover de laatste jaren gegevens beschikbaar zijn gekomen die tornen aan klassieke opvattingen.



Over de voornaamste oorzaken van pancreatitis in Nederland bestaat weinig verschil van mening. Wel bestaat onduidelijkheid over de beste diagnostische criteria voor het bestaan van een galsteen pancreatitis, de indicatiestelling voor ERCP bij galsteenpancreatitis, de beste voorspellende criteria voor een ernstig beloop, het gebruik van antibiotica, selectieve darmcontaminatie en enterale voeding, en de verschillende indicaties voor chirurgische therapie.

Bij het literatuuronderzoek is gebruik gemaakt van evidence based richtlijnen die elders zijn verschenen: (United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis, 1998 en 2005. British Society of Gastroenterology and Surgery ; Conference de Consensus: Pancréatite aiguë, Conclusions et recommandations, 2001. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie; en richtlijnen van de American Society for Gastrointestinal Endoscopy). Op specifieke vragen zijn gerichte searches verricht in Cochrane, Medline en Embase. De beoordeling van de geselecteerde artikelen op kwaliteit van onderzoek en de indeling naar mate van bewijs is gebaseerd op de CBO indeling, weergegeven in BIJLAGE 10.

In september 2005 is een laatste literatuuronderzoek verricht en zijn de richtlijnen aan deze literatuur getoetst en zonodig bijgesteld.

Betekenis van de richtlijn

De richtlijn vormt een leidraad voor de diagnostiek en behandeling van acute pancreatitis. Een richtlijn is geen voorschrift. In individuele gevallen kan het wenselijk of noodzakelijk zijn dat de behandelaar afwijkt van de richtlijn.

Herziening van de richtlijn

Uiterlijk 5 jaar na verschijnen van de richtlijn vervalt de validiteit. Dan wordt beoordeeld of herziening nodig is. Indien ontwikkelingen in de toekomst eerder aanpassing van de richtlijn noodzakelijk maken, vervalt de richtlijn voor de termijn van 5 jaar.



SAMENSTELLING WERKGROEP

Dr. R.J.Th. Ouwendijk, internist, maag- darm-, leverarts, voorzitter, Ikazia Ziekenhuis Rotterdam

Dr. M.A. Alleman, internist, waarnemend voorzitter, Isala Klinieken loc. Weezenlanden Zwolle

Dr. A.A.M. Masclee, maag- darm-, leverarts, LUMC afd. MDL ziekten Leiden

Prof.dr. H.G. Gooszen, chirurg, UMCU afd. Heelkunde Utrecht

Dr. M.S. van Leeuwen, radiodiagnost, UMCU afd. Radiologie Utrecht

Dr. L.G.Visser, internist-infectioloog, LUMC afd. Infectieziekten Leiden, lid commissie
richtlijnontwikkeling NIV

Mw. A.T.M. Jorna, internist, coördinator namens de commissie richtlijnontwikkeling NIV



SAMENVATTING MET AANBEVELINGEN

Acute pancreatitis (AP) wordt gedefinieerd als een acute ontsteking van het pancreas waarbij in wisselende mate het pancreas zelf, de omringende weefsels of andere orgaansystemen zijn aangedaan. De prevalentie van AP in Nederland wordt geschat op 16 per 100.000 en neemt toe met de leeftijd. Bij ongeveer 80% van de patiënten heeft de AP een mild beloop, in 20% is er echter sprake van een ernstig beloop met locale en systemische complicaties en een hoge mortaliteit. De etiologie is voornamelijk biliair (galstenen of sludge) of alcohol (samen meer dan 70%). Er is in toenemende mate aandacht voor genetische factoren.

Diagnostiek

- Klinisch: het klassieke eerste symptoom is acute bovenbuikpijn, gepaard gaand met misselijkheid en braken. Bij lichamelijk onderzoek kan er sprake zijn van opgezette buik, ileus en zelfs peritoneale prikkeling. Systemische verschijnselen (koorts, shock, etc.) kunnen op de voorgrond staan.
- Laboratorium diagnostiek: De serum amylase- en lipasebepaling vormen de hoeksteen van de laboratoriumdiagnostiek waarbij als cut-off waarde 3x de bovengrens van normaal wordt aanbevolen. Beide bepalingen kennen beperkingen (fout-positief, fout-negatief) maar zijn in Nederland vrijwel in elk laboratorium als spoedbepaling beschikbaar.
- Beeldvorming: Bij twijfel over de diagnose AP kan CT-scan of echografie worden verricht. Voor het afbeelden van het pancreas zelf heeft CT-scan de voorkeur boven echografie. Bij verdenking op een biliaire oorzaak van AP dient zo snel mogelijk echografie te worden verricht met aandacht voor de aanwezigheid van galstenen en extra- of intrahepatische verwijding van galwegen.

Ernst van de pancreatitis

- Het voorspellen van de ernst van acute pancreatitis is van belang voor beloop en prognose, de behandeling en oordeelkundig gebruik van kostbare ziekenhuisvoorzieningen als intensive care.
- De huidige scoresystemen (Glasgowscore, Apache II) die gebruik maken van klinische en biochemische parameters zijn onvoldoende betrouwbaar. Echter, een zorgvuldige en herhaalde inventarisatie van de toestand van een patiënt met AP met name in de eerste 48 uur is wel degelijk klinisch van belang, met name om patiënten die intensieve zorg nodig hebben tijdig te herkennen.



- Lab bepalingen:
CRP, heeft een onafhankelijke prognostische waarde. De ernst van AP is niet gerelateerd aan de hoogte van serum amylase en lipase.
- Klinisch:
Overgewicht is een factor die de kans op ernstig beloop van AP doet toenemen.
- Beeldvorming
Een CT-scan met intraveneus contrast is essentieel om eventuele necrose van pancreasparenchym aan te tonen.
Elke patiënt met ernstige pancreatitis dient een contrast-CT-scan van de buik te ondergaan, maar bij voorkeur niet binnen de eerste 3 dagen omdat binnen deze termijn de uitbreiding van necrose kan worden onderschat.

Behandeling

Algemeen

- Alle patiënten met (vermoede) ernstige AP dienen bij voorkeur op een intensive care afdeling bewaakt en behandeld te worden.

Biliaire oorzaak

- Op basis van klinische en laboratorium gegevens en echografie is met grote waarschijnlijkheid vast te stellen of er sprake is van een biliaire oorzaak van AP.
- Bij patiënten met ernstige acute biliaire pancreatitis én galwegobstructie (biochemisch, echografisch) of cholangitis is het verrichten van een ERCP met sfincterotomie binnen 24 uur geïndiceerd. Faciliteiten en expertise voor het verrichten van ERCP, sfincterotomie en steenextractie dienen aanwezig te zijn.
- Bij patiënten met een ernstige biliaire AP, zónder obstructie of cholangitis, dient ERCP met zonodig sfincterotomie op korte termijn (< 72 uur) te worden verricht.
- Bij patiënten met een milde biliaire AP al dan niet met cholestase is vroege ERCP niet geïndiceerd. Gekozen kan worden voor ERCP met sfincterotomie dan wel cholecystectomie op korte termijn (< 3 weken).

Medicamenteuze behandeling

Secretieremmers



Autodigestie van het pancreas door geactiveerde proteolytische enzymen wordt beschouwd als het mechanisme waardoor AP ontstaat. Veel onderzoek is dan ook gedaan naar het effect van stoffen die pancreasenzymsecretie remmen evenals antiproteasen.

- Secretieremmers zoals somatostatine en octreotide en antiproteasen zoals gabexaat hebben echter geen invloed op het beloop, complicaties en mortaliteit van acute pancreatitis en zijn dus niet geïndiceerd.
- Er lijkt wél plaats te zijn voor secretieremmers bij de profylaxe van acute pancreatitis bij hoog risico patiënten die een ERCP ondergaan. In Nederland is dit echter geen algemene praktijk.

Antibiotica

- Complicaties en mortaliteit in de groep patiënten met ernstige acute complicaties wordt sterk beïnvloed door het optreden van infecties. Vooral bij uitgebreide pancreasnecrose treedt vaak infectie van necrose op met verdrievoudiging van de kans op overlijden. Daarom staat profylactische toepassing van antibiotica bij ernstige AP in de belangstelling.
- De waarde van profylactische toepassing van antibiotica bij de behandeling van ernstige AP is onvoldoende onderbouwd. Profylactische toepassing van antibiotica vermindert de kans op infectie van pancreasnecrose niet; mogelijk vermindert een breed spectrum antibioticum het optreden van sepsis en de mortaliteit.
- Bij vermoeden van geïnfecteerde necrose dient een diagnostische punctie te worden verricht. In afwachting van de uitslag van het microbiologisch onderzoek wordt antibiotische therapie aangevangen, rekeninghoudend met de gebruikelijke verwekkers van geïnfecteerde pancreasnecrose.

Chirurgische behandeling

Bij patiënten met een ernstige AP en geïnfecteerde intra- of peripancreatische necrose of bij patiënten die onvoldoende reageren op maximale conservatieve therapie bestaat er indicatie voor (chirurgische) interventie. Diverse chirurgische behandelingen worden toegepast: openbuik/necrosectomie, necrosectomie/gesloten spoelsysteem en "minimaal invasief". Centraal staat het verwijderen van de necrose. Op grond van de literatuur is er géén voorkeur voor een bepaalde type chirurgische behandeling. Van groter belang dan één bepaald type chirurgische behandeling lijken de aanwezigheid van de intensive care faciliteiten, ervaren chirurgen, en interventieradiologen bedreven in het uitvoeren van punctiedrainage van het retroperitoneum c.q. het pancreas.



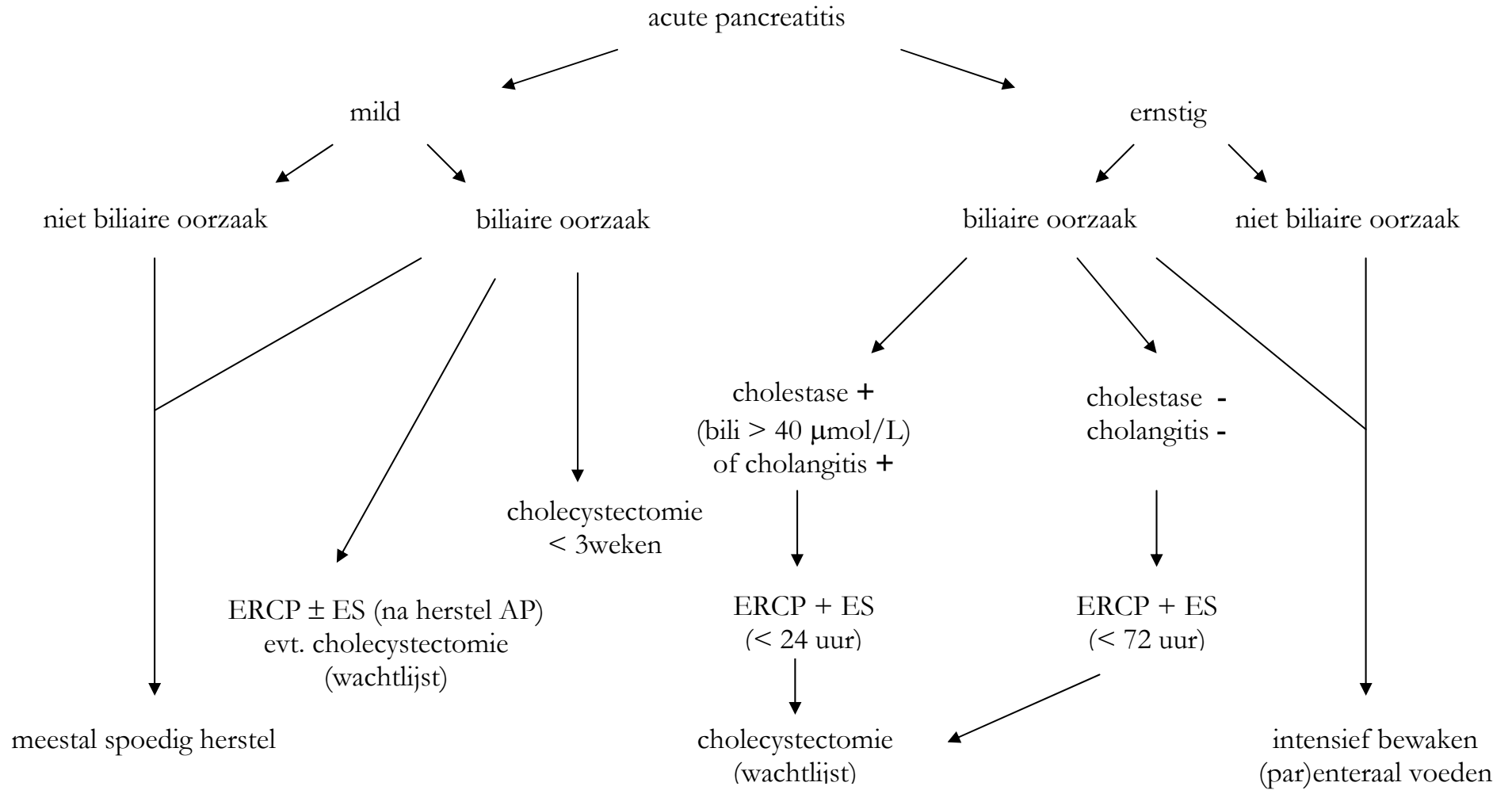
Voeding

Het concept om het pancreas rust te geven in geval van AP en af te zien van enterale voeding is verlaten. Er zijn geen aanwijzingen dat enteraal voeden het beloop van een AP ongunstig beïnvloedt. Vooralnog is er onvoldoende bewijs om intrajenuale boven intragastrische voeding te verkiezen.

- Patiënten met een (verwacht) ernstig beloop van de AP behoeven al in een vroege fase voedingsondersteuning, dit in tegenstelling tot patiënten met een mild beloop van de AP.
- De toedieningsweg voor voeding is afhankelijk van de conditie van de patiënt maar voeden geschiedt bij voorkeur enteraal (dan wel gecombineerd enteraal + parenteraal).
- Aanpassen van de samenstelling van de voeding is niet nodig: begin met standaard enterale voeding en zorg voor voldoende aanbod aan calorieën.



Flow diagram voor de behandeling van acute biliare pancreatitis





MDL Richtlijn Acute Pancreatitis

ERCP= endoscopische retrograde cholangio pancreatico grafie

ES= endoscopische sfincterotomie

Cholecystectomie (wachtlíjst): de indicatie voor cholecystectomie ná ERCP + ES bestaat uit voorkómen van complicaties van galblaasstenen.

Cholecystectomie <3 weken: cholecystectomie op zeer korte termijn ná acute pancreatitis om recidief pancreatitis te voorkomen indien er géén ERCP en sfincterotomie wordt verricht.



INLEIDING

DEFINITIES (1)

Acute pancreatitis

Acute pancreatitis wordt gedefinieerd als een acute ontsteking van het pancreas, waarbij in wisselende mate het pancreas zelf, de daar omliggende weefsels of andere orgaansystemen zijn aangedaan.

Milde acute pancreatitis

Milde acute pancreatitis is geassocieerd met minimale orgaandisfunctie en herstel zonder locoregionale of systemische complicaties.

Het histopathologisch correlaat van milde pancreatitis is oedeem.

Ernstige acute pancreatitis

Ernstige acute pancreatitis wordt geassocieerd met orgaanfalen en of locale complicaties, zoals necrose of abces.

Het histopathologisch correlaat van ernstige pancreatitis is necrose.

Pancreatische necrose

Pancreatische necrose is een diffuus of focaal gebied van avitaal pancreasparenchym, dat typisch geassocieerd is met peripancreatische vetnecrose.

Vloeistof ophopingen

Acute vloeistofophopingen treden vroeg op in het beloop van acute pancreatitis, zijn gelokaliseerd in of in de buurt van het pancreas en hebben geen wand van granulatie of bindweefsel.

Pancreasabces

Een pancreasabces is een circumschripte intra-abdominale collectie van pus, meestal in de nabijheid van het pancreas, die weinig tot geen pancreasnecrose bevat.



Pseudocyste

Een acute pseudocyste is een pancreasvochtcollectie omgeven door een wal van fibreus of granulomateus weefsel. Vorming van een pseudocyste duurt vanaf het begin van de acute pancreatitis minstens vier weken.

EPIDEMIOLOGIE

De prevalentie van acute pancreatitis in Nederland wordt geschat op 15,9 per 100.000 persoonjaren gemeten in 1995, en is significant toegenomen van 12,4 per 100.000 persoonjaren in 1985. De mortaliteit van acute pancreatitis daalde van 14,2 naar 10,7% (2). Er zijn aanzienlijke geografische verschillen die vooral lijken samen te hangen met alcoholgebruik (3). De incidentie is 3 x hoger bij het negroïde ras dan bij het blanke. De incidentie neemt toe met de leeftijd.

Ongeveer 80% procent van de patiënten met een acute pancreatitis heeft een (klinisch) licht, zelf-limiterend tot een matig ernstig beloop, met zwelling, infiltraat en in een aantal gevallen necrose in het omringende vetweefsel en eventueel kleine necrotische hardjes in het pancreas als belangrijkste histologische kenmerken. De overige twintig procent heeft een ernstiger klinisch beloop primair gekenmerkt door meer uitgebreide necrose van delen van het pancreas (pancreatiscie necrose) en van het omringende weefsel (peripancreatiscie necrose) en wordt gedefinieerd als acute necrotiserende pancreatitis (ANP).

Bacteriële infectie van de necrose geldt als de frequentst optredende complicatie bij acute necrotiserende pancreatitis. Deze infectie met als gevolg sepsis en orgaanfalen vormt de belangrijkste oorzaak van overlijden. De kans op overlijden aan ANP ligt tussen 12 en 40 %. De sterftkans van de hele groep, van licht tot ernstig, wordt op 5 á 10% geschat. De duur van de ANP en de omvang van de necrose bepalen het risico van het optreden van infectie (3,4).

Deze richtlijn zal zich vooral richten op de groep van ernstig zieke patiënten die een hoge kans hebben op complicaties en overlijden. Daarbij is het van evident belang om zo spoedig mogelijk na opname in het ziekenhuis tot een diagnose te komen, duidelijkheid te krijgen of het gaat om een biliaire oorzaak, en te voorspellen of de pancreatitis een ernstig beloop zal hebben.

Op grond hiervan kan triage geschieden voor het al dan niet geïndiceerd zijn van een ERCP met papillotomie, intensieve behandeling en verpleging, hemodynamische bewaking, aangepaste voeding, en antibiotische therapie.



Alvorens deze onderwerpen te bespreken zullen allereerst de etiologie, klinische manifestaties en diagnostiek, laboratoriumonderzoek en beeldvormende diagnostiek worden besproken.

ETIOLOGIE

Alle oorzaken die aanleiding kunnen geven tot acute pancreatitis kunnen in theorie ook recidiverende acute pancreatitis veroorzaken. De meest belangrijke oorzaken van acute pancreatitis zijn choledocholithiasis en alcohol, die samen meer dan 70% van alle gevallen voor hun rekening nemen (5-7). Bij patiënten met een vermeende idiopatische acute pancreatitis is in een drietal series microlithiasis (gal sludge) alsnog een zeer waarschijnlijke verklaring gebleken in 50-73% van de patiënten (8,9). Afhankelijk van het land van herkomst kan de frequentie van oorzaken variëren; zo is in Kashmir ascariasis, de meest voorkomende worminfectie ter wereld, de op een na belangrijkste oorzaak van acute pancreatitis.

De zekere en vermeende oorzaken van recidiverende acute pancreatitis kunnen worden onderscheiden in mechanische, toxisch metabole, en overige. Over een aantal uitlokkende factoren waaronder bepaalde medicamenten, het pancreas divisum, sfincter van Oddi disfunctie en genetische mutaties is er nog volop onderzoek en discussie gaande. De oorzaken staan samengevat in BIJLAGE 1.

Ook geneesmiddelen kunnen, zij het minder frequent, oorzaak zijn van acute pancreatitis. Er is een groep waarbij een sterke verdenking bestaat op een causaal verband tussen acute pancreatitis en het geneesmiddel. Voorts is er een tweede groep waarbij op grond van consensus (experts) wordt aangenomen dat deze middelen inderdaad acute pancreatitis kunnen veroorzaken. Van een aantal farmaca is het veroorzaken van acute pancreatitis aannemelijk gemaakt met een rechallenge in ten minste één gedocumenteerd geval (10,11); zie BIJLAGE 2.

PATHOFYSIOLOGIE

Het exacte mechanisme waarmee, door diverse oorzaken, een aanval van pancreatitis wordt geïnitieerd is niet bekend. Waarschijnlijk is de omzetting van trypsinogeen naar actief trypsine in de acinaire cel van het pancreas een kritische gebeurtenis (12). Onder normale omstandigheden worden de inactieve voorlopers van pancreasenzymen gesecerneerd en getransporteerd naar het duodenum waar activatie door enteropeptidasen plaatsvindt. Trypsinogeen wordt geactiveerd na afsplitsen van "trypsinogen activation peptide" (TAP). Een aantal mechanismen voorkómen voortijdige activatie van trypsine en andere proteolytische enzymen o.a door de opslag van trypsine in granulae die ook trypsineremmers bevatten. Het is niet duidelijk of de voortijdige



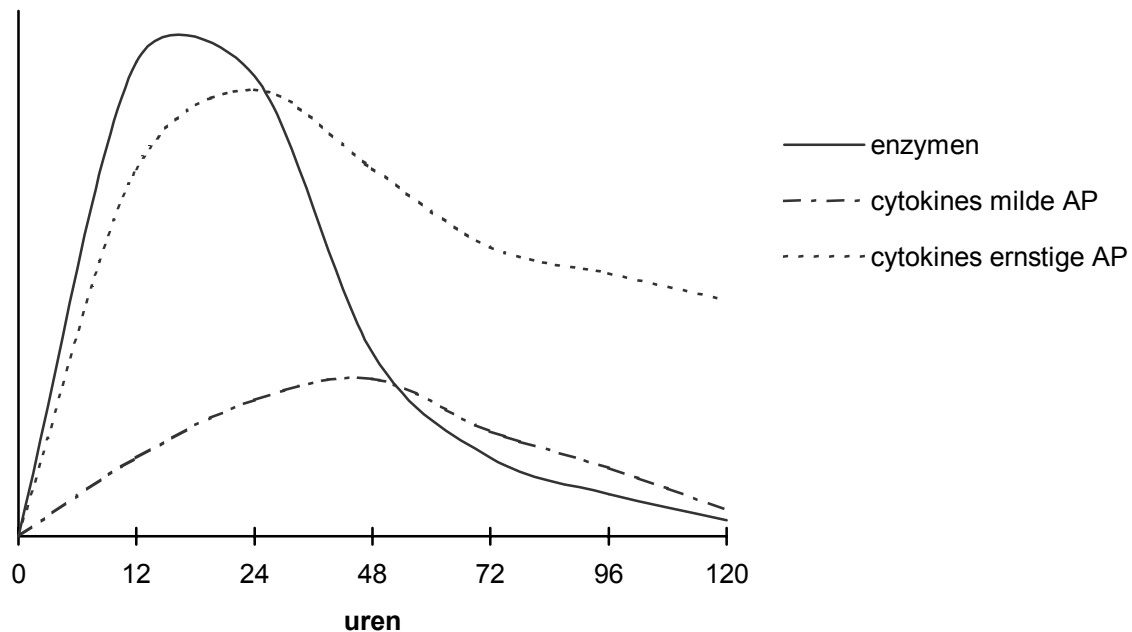
activatie van trypsine voornamelijk extracellulair of intracellulair plaatsvindt. Co-localisatie van trypsinogeen en cathepsine B in cytoplasmavacuolen zou een factor kunnen zijn omdat cathepsine B, als hydrolase, in staat is om trypsinogeen (voortijdig) te activeren (13). Bij biliaire pancreatitis wordt aangenomen dat door obstructie de flow van pancreassecrēt wordt vertraagd waardoor de kans ontstaat op intraductale activatie van pancreasenzymen (14).

Recent zijn mutaties van trypsinogeen beschreven in families met hereditaire pancreatitis en patiënten met idiopathische pancreatitis (15). Deze mutaties verstoren de balans tussen activatie van trypsine uit trypsinogeen enerzijds en de protectie van door het pancreas gesecerneerde trypsineremmers anderzijds. Het is duidelijk dat vóórtijdige activatie van proteolytische enzymen in het pancreas een belangrijke factor is die kan leiden tot acute pancreatitis. Geactiveerde proteases zullen in het pancreas, maar ook in het interstitium, peritoneum en in de circulatie, de release van cytokines, chymokines, complementfactoren, etc. activeren. Pro-inflammatoire cytokines spelen een belangrijke rol bij het ontwikkelen van het zogenaamde "systemic inflammatory response syndrome" (SIRS).

In hoeverre de inflammatoire reactie beperkt blijft tot het pancreas dan wel zich verder uitbreidt, hangt van vele factoren af. Momenteel wordt onderzocht of ingrijpen in de cytokine cascade, door toedienen van anti-inflammatoire cytokines zoals interleukine-10 of toedienen van antagonisten van pro-inflammatoire cytokines, het beloop van acute pancreatitis kan beïnvloeden. Het is duidelijk dat de mate van cytokine activatie en de daarop volgende inflammatoire respons de ernst en uitbreiding van de acute pancreatitis bepaalt en daarmee ook de prognose. Niet zozeer de mate van enzym activatie, maar de daarop volgende cytokine release bepaalt dus de ernst van de pancreatitis (Figuur). Bij een ernstige acute pancreatitis is in de eerste uren na aanvang van een aanval de cytokine flux al fors toegenomen en blijft de daarop volgende dagen sterk verhoogd. Bij een mild verlopende acute pancreatitis is de cytokine flux daarentegen beperkt.



Beloop van enzym en cytokine release bij acute pancreatitis



REFERENTIES

1. Bradley E. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Sept 11-13,1992. Arch Surg 1993;128:586-590
2. Eland IA, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995. Scand J Gastroenterol 2000 Oct;35(10):1110-1116
3. Lankish PG. Epidemiology of acute pancreatitis. In Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P. Acute Pancreatitis Novel concepts in biology and therapy. Blackwell Science ISBN 0-632-05339-9 (1999)
4. Berger P, Mollema R, Girbes, Van Dullemen H, Bosscha K, Gooszen HG, Ploeg RJ. Acute pancreatitis een voorstel tot diagnostiek en behandeling. NTVG 2001;145:1970-1975
5. Thomson SR, Henfry WS, Mc Farlane GA, Davidson AI. Epidemiology and outcome of acute pancreatitis. Br J Surg 1987;74:398-401
6. Steinberg, W; Tenner, S: Acute pancreatitis. NEJM 1994; 330:1198-1210
7. Schmid SW, Uhl W, Buchler MW. Does etiology influence the severity of acute pancreatitis? In Büchler MW, Uhl W, Friess, H, Malfertheiner P. Acute Pancreatitis Novel concepts in biology and therapy Blackwell Science ISBN 0-632-05339-9 (1999)
8. Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. N Engl J Med 1992;326:589-593



9. Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Puges A, Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991;101:1701-1709
10. SpanierBWM, BrunoMJ Are drugs an underestimated (co)factor in the etiology of acute pancreatitis? *Gastroenterology* 2003;124:Suppl 1:A 268
11. IA Eland. Drug-induced acute pancreatitis. *Acute pancreatitis door geneesmiddelen Proefschrift* 2002 (ISBN 90-6734-085-5)
12. Saluja AK, Steer ML. Pathophysiology of pancreatitis. *Digestion* 1999;60 (Suppl 1):27-33
13. Van Acker GJ, Saluja AK, Bhagat L, Singh VP, Song AM, Steer ML. Cathepsin B inhibition prevents trypsinogen activation and reduces pancreatitis severity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:G794-800.
14. Toskes PP. Pathomechanisms of acute biliary pancreatitis. In Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P. *Acute Pancreatitis Novel concepts in biology and therapy* Blackwell Science ISBN 0-632-05339-9 (1999)
15. Whitecomb 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;14:141-145.



DIAGNOSTIEK

SYMPTOMEN

Het klassieke eerste symptoom voor acute pancreatitis is pijn boven in de buik. De pijn gaat gepaard met misselijkheid en braken. De pijn is meestal gelokaliseerd midden in de bovenbuik, dan wel in het rechter bovenkwadrant, diffuus van aard of zelden beperkt tot de linker helft. Bandvormige uitstraling naar de rug is suggestief voor pancreatitis. Soms kan de pijn voorafgegaan worden door typische galsteenkolieken. In tegenstelling tot de galsteenkoliek die 6 tot 8 uur aanhoudt, duurt de pijn van acute pancreatitis dagen. De met alcohol gerelateerde aanvallen kunnen 1 tot 3 dagen na een avond veel drankgebruik of na het staken van het alcoholgebruik optreden.

Hoe vaak pijn als eerste symptoom ontbreekt is niet zeker. Wanneer pijn ontbreekt is de kans groot dat de diagnose niet wordt gesteld. Men moet aan de mogelijkheid vooral denken bij onverklaarde shock bij intensive care patiënten of bij postoperatieve verslechtering na abdominale chirurgie of coronaire bypass operatie (1,2).

LICHAMELIJK ONDERZOEK

Systemische kenmerken zijn koorts, tachycardie en in ernstige gevallen shock en coma. Bij ernstige ziekte is er een opgezette buik, mogelijk een paralytische ileus. Ook kan ascites percutoir worden gevonden. De ademhaling kan oppervlakkig zijn door de opgezette pijnlijke buik. Ecchymotische veranderingen in de flanken (Grey-Turner's sign) en rondom de navel (Cullen's sign) komen voor bij 3% en duiden op een ernstige pancreatitis (3). Geelzucht komt voor bij galwegobstructie door stenen en/of pancreaszwellen. Zeldzame verschijnselen zijn tromboflebitis en extra-abdominale vetnecrose, zich uitend in subcutane noduli van circa 0.5 cm groot. Deze noduli zijn rood, pijnlijk en meestal gelokaliseerd in de distale extremiteiten.

LABORATORIUM DIAGNOSTIEK

Er is geen gouden standaard

Het probleem bij het evalueren van studies naar diagnostische tests voor acute pancreatitis is het ontbreken van een gouden standaard. Beeldvormende diagnostiek als echografie en computertomografie wordt vaak als surrogaatstandaard gebruikt. Histologische gegevens verkregen bij chirurgie of bij obductie zijn lang niet altijd beschikbaar. Soms wordt de



ontslagdiagnose, gebaseerd op klinische gegevens en laboratorium onderzoek al dan niet in combinatie met beeldvormende diagnostiek, als surrogaatstandaard gebruikt. Dit compliceert de evaluatie van studies naar diverse biochemische onderzoeksmethoden.

De diagnose acute pancreatitis kan niet alleen op grond van een verhoogd serum amylase en/of lipase worden gesteld, maar wordt gesteld op waarnemingen verkregen middels klinische, biochemische en beeldvormende diagnostiek.

Amylase en Lipase blijven de hoeksteen van de laboratoriumdiagnostiek

Een groot aantal laboratoriumbepalingen is beschikbaar als mogelijk diagnostisch hulpmiddel bij het stellen van de diagnose acute pancreatitis (zie Tabel 1). Wereldwijd blijven amylase en lipase de hoeksteen van de biochemische diagnostiek. Een of beide bepalingen zijn gedurende 24 uur als citobepalingen beschikbaar in alle Nederlandse ziekenhuizen. Andere pancreasenzymen of niet-enzymatische pancreatische producten zijn van weinig toegevoegde waarde voor het stellen van de diagnose (4)

Tabel 1
Pancreasenzymen <ul style="list-style-type: none">• Amylase• Lipase, co-lipase• Carboxyl ester lipase• Phospholipase• Carboxyl peptidase• Trypsine• Trypsinogeen-2• Elastase-1
Niet enzymatische pancreas producten <ul style="list-style-type: none">• Pancreatitis associated protein• Trypsinogeen activatie peptide (TAP)
Serum markers (toegepast bij voorspellen ernst) <ul style="list-style-type: none">• C-reactive protein (CRP)• Tumor necrose factor (TNF)• Polymorphonucleair elastase• Interleukine 6• Procalcitonine



Serum Amylase of Lipase?

Er zijn twee systematische reviews verschenen van studies die deze vraag proberen te beantwoorden (5,6). De reviews zijn alleen in samenvatting gepubliceerd. Enige kritiek is mogelijk op de selectie van enkele studies en de data pooling. Bij een deel van de patiënten is het klinisch oordeel van een ervaren clinicus, ondersteund met de amylase- en lipasebepaling, de surrogaat gouden standaard en wordt dit in lang niet alle gevallen ondersteund door beeldvorming of bevestiging bij laparotomie en middels histologie. Twee goed uitgevoerde prospectieve studies tonen gelijkwaardigheid van het serumamylase en -lipase. De bepalingen ontlopen elkaar nauwelijks in sensitiviteit en specificiteit. De sensitiviteit neemt toe met het verlagen van het cut-off punt tot de bovengrens van normaal, maar tegelijkertijd neemt de specificiteit ook af. Het urine-amylase verschilt niet van het serumamylase evenmin als het iso-amylase (pancreasfractie). De ROC curves zijn vrijwel identiek. De diagnostische efficiëntie (waar-positieven plus waar-negatieven gedeeld door het totaal aantal geëvalueerde patiënten) is optimaal bij een cut-off punt dat 2,25 maal de bovengrens van normaal is voor amylase en 6 maal voor lipase (7). De diagnostische accuratesse neemt af naarmate de meting van amylase en lipase later plaatsvindt na de aanvang van de ziekte. Drie dagen na opname wegens een acute pancreatitis heeft nog circa 25% van de patiënten waarden boven het beste cut-off niveau (7). Ook blijkt er geen belangrijk verschil in de diagnostische accuratesse van amylase en lipase gedurende de eerste 5 dagen (7,8), ofschoon Keim (9) een grotere accuratesse van lipase rapporteert vanaf dag 2 bij een cut-off punt van 2 maal de bovengrens van normaal. Zowel in de Engelse, de Amerikaanse als de Duitse richtlijn (10-12) wordt echter een cut-off waarde van 3 maal de bovengrens van normaal gehanteerd voor amylase en lipase, hetgeen door de werkgroep wordt overgenomen.

Fout-negatieve amylasewaarden zijn beschreven bij herhaalde aanvallen van acute pancreatitis, alcoholische pancreatitis en hypertriglyceridemie (4).

Andere oorzaken van hyperamylasemie en hyperlipasemie

Niet alleen acute en chronische pancreatitis kunnen hyperamylasemie en hyperlipasemie veroorzaken, maar ook een scala aan andere aandoeningen (Zie BIJLAGE 3)



Aanbeveling

De diagnose acute pancreatitis wordt gesteld op grond van klinische, biochemische en radiologische criteria.

Het serumamylase en/of lipase blijven de hoeksteen van de biochemische diagnostiek, waarbij als cut-off punt voor amylase en lipase 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde wordt aanbevolen. Er is geen verschil in diagnostische accuratesse van beide bepalingen. De kostprijs ligt nagenoeg gelijk. De beschikbaarheid als spoedbepaling kan een doorslaggevend argument zijn om voor de ene dan wel de andere bepaling te kiezen.

REFERENTIES

1. Lankisch PG, Schirren CA, Kunze E. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol* 1991;86(3):322-326
2. Wilson C, Imrie CW. Deaths from acute pancreatitis: why do we miss the diagnosis so frequently? *Int J Pancreatol.* 1988;3(4):273-281.
3. Dickson AP, Imrie CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1984;159(Oct):343-347.
4. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS: A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002;Jun 97(6):1309-1318 (Review) **Bewijskracht D**
5. Butler J, Mackway-Jones K.. Serum amylase or lipase to diagnose pancreatitis in patients presenting with abdominal pain. *Emerg Med J* 2002 Sep;19(5):430-431 (Abstract van systematic review) **Bewijskracht D**
6. Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis of acute pancreatitis: any news or still amylase? In Büchler MW, Uhl W, Friess, H, Malfertheiner P. *Acute Pancreatitis Novel concepts in biology and therapy.* Blackwell Science ISBN 0-632-05339-9 (1999) **Bewijskracht D**
7. Clavé P, Guillaumes S, Blanco I, Nabau N, Merce J, Farre A, Marruecos L, Lluís F. Amylase, lipase, pancreatic isoamylase, and phospholipase A in diagnosis of acute pancreatitis. *Clin Chem* 1995;41:1129-1134 A2? **Bewijskracht A2/B**
8. Kazmierczak SC, Van Lente F, Hodges ED. Diagnostic and prognostic utility of phospholipase A activity in patients with acute pancreatitis: comparison with amylase and lipase. *Clin Chem* 1991;37:356-360 **Bewijskracht B**
9. Keim V, Teich N, Fiedler F, Hartig W, Thiele G, Mossner J. A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. *Pancreas* 1998 Jan;16(1):45-49 **Bewijskracht A2/B**
10. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54 suppl 3:S1-9 **Bewijskracht D**



11. Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 1997;92:377-386
Bewijskracht D
12. Rünzi M, Layer P, Büchler MW, Beger HG, Ell C, Fölsch UR, Goebell H, Hopt UT, Lankisch PG, Schmidt WE, Schmiegel W, Schölmerich für die Konsensuskonferenz Therapie der akuten pancreatitis Zeitschrift für Gastroenterologie 2000;38:571-581
Bewijskracht D

BEELDVORMENDE DIAGNOSTIEK bij acute pancreatitis

ECHOGRAFIE

Echografie kan op verschillende manieren een bijdrage leveren aan het klinisch beleid bij acute pancreatitis.

Bij **twijfel over de diagnose** pancreatitis kan met echografie de omgeving van het pancreas worden afgebeeld en gezocht worden naar alternatieve diagnoses. Voor het afbeelden van het pancreas zelf heeft CT-scan de voorkeur boven echografie.

Bij **verdenking op galstenen** als oorzaak van pancreatitis dient de patiënt in een vroeg stadium echografie te ondergaan. Het aantonen van galstenen of microlithiasis, in de vorm van sludge, kan behulpzaam zijn bij de beslissing of ERCP met papillotomie moet worden verricht.

Galblaasstenen zijn, onafhankelijk van de conditie van de patiënt, betrouwbaar aan te tonen.

Daarentegen zijn stenen in de ductus choledochus echografisch moeilijker zichtbaar te maken.

Onder gunstige omstandigheden is de sensitiviteit van echografie 75-80% (1-3), maar bij pancreatitis zijn de echografische condities vaak beduidend slechter. Bij klinische verdenking op galstenen in de ductus choledochus en een negatieve echografie kan MRCP worden overwogen, met een gerapporteerde sensitiviteit van 57-92% (4-6). De lagere sensitiviteit werd gevonden bij aanwezigheid van kleinere (< 6 mm) stenen en gebruik van niet-geoptimaliseerde techniek (4). Bij voldoende beschikbaarheid van MRCP capaciteit en afdoende oplossend vermogen kan deze diagnostische techniek het onderzoek van eerste keuze worden bij patiënten met verdenking op choledochusstenen (7).

Het **aantonen van galwegobstructie**. Dilatatatie van de extrahepatische galwegen kan duiden op een afsluitende choledochussteen die zelf niet zichtbaar is te maken. Als, in de leverhilus gemeten net boven het niveau van de rechter arteria hepatica, een diameter van > 5 mm als teken van obstructie wordt aangehouden, wordt een sensitiviteit van 99% en een specificiteit van 87% voor het bestaan van galwegobstructie gerapporteerd (8). Op oudere leeftijd en na cholecystectomie kunnen de extrahepatische galwegen een grotere diameter hebben zonder geobstrueerd te zijn (9).



Intrahepatische galwegdilatatie is een specifiek teken voor obstructie, maar kan pas na enige dagen optreden.

Bij intermitterende obstructie en vroeg in het ziektebeloop hoeft er geen dilatatie van de extrahepatische galweg te zijn, zodat bij een negatieve echografie en verdenking op biliaire oorzaak of galwegobstructie het onderzoek kan worden herhaald, dan wel een MRCP kan worden vervaardigd. Voor de detectie van galstenen is een CT scan geen alternatief, omdat de sensitiviteit niet zo groot is; cholesterolstenen zijn niet goed zichtbaar.

Bij **verdenking op infectie** kan middels **echogeleide punctie** vocht of necrotisch materiaal in of rond het pancreas worden aangeprikt voor bacteriologisch onderzoek.

Aanbeveling

Bij verdenking op galstenen als oorzaak van pancreatitis dient zo spoedig mogelijk, afhankelijk van de ernst van de ziekte, echografie te worden verricht (Niveau 1). Bij een ernstig zieke patiënt binnen 12 uur.

COMPUTERTOMOGRAFIE (CT)

CT-scan neemt een centrale plek in bij beeldvorming van pancreatitis. Bij **twijfel over de diagnose** is CT-scan met oraal en intraveneus contrast (150 ml, 3 ml/sec, delay 50 sec) geïndiceerd omdat zowel pancreatitis als alternatieve diagnoses als galblaas- of maag/darmpathologie kunnen worden vastgesteld.

Voor het **bepalen van de ernst van pancreatitis** is intraveneus contrast essentieel om eventuele necrose van het pancreasparenchym aan te tonen. De veranderingen in en rond het pancreas kunnen worden gekwantificeerd middels de CT severity index (CTSI), die is samengesteld uit een combinatie van de Balthazar score met een schatting van de uitgebreidheid van necrose. De score kan variëren van 0 tot 10 (Tabel 2) (10,11).



Tabel 2

Balthazar score	Aspect pancreas	Punten
A	normaal	0
B	focaal of diffuus gezwollen, iets vocht in pancreas	1
C	induratie rondom pancreas	2
D	één vochtcollectie buiten pancreas	3
E	meer dan één vochtcollectie buiten pancreas, of lucht	4

Mate van necrose	Punten
geen	0
<30%	2
>30%, <50%	4
>50%	6

Balthazar vond een directe correlatie tussen de CTSI en de ernst van het klinische beloop (11); alle mortaliteit trad op bij patiënten met necrose en van de patiënten die necrose hadden overleed 23%. Kempainen rapporteerde dat de lokalisatie van de necrose belangrijker was dan de hoeveelheid necrose; daarbij was necrose in de pancreaskop even ernstig als necrose door het gehele pancreas, terwijl necrose van uitsluitend de staart een veel betere prognose had (12). De omvang van de necrose is pas na enige dagen duidelijk, zodat, als de conditie van de patiënt het toelaat, niet in de eerste drie dagen moet worden gescand (11).

Indicatiestelling CT-scan. De prognostische waarde van CT-scan voor de klinische uitkomst is niet beter gebleken dan die van klinische scoresystemen (13,14), zodat er geen indicatie is voor een geprotocolleerde CT-scan bij opname dan wel gestandaardiseerde follow-up CT-scan bij alle patiënten met pancreatitis (15). Bij patiënten met een slechte klinische score, het uitblijven van verbetering na een week, of verslechtering van de klinische conditie ondanks maximale conservatieve therapie, is er wel een indicatie voor een CT-scan (13,14).

Ook kan CT-scanning worden aangewend om de chirurg “de weg te wijzen” nadat het besluit tot interventie is genomen.

Contrast toxiciteit. Er is gerapporteerd dat intraveneus contrast de pancreatitis zou kunnen verergeren (16), maar dit kon in een prospectieve studie niet worden aangetoond (17).



Diagnostische punctie

Bij patiënten met klinische verdenking op infectie en op beeldvormend onderzoek vochtcollecties of necrose in en/of rondom het pancreas is er een indicatie voor CT- of echogeleide punctie om materiaal voor bacteriologisch onderzoek te verkrijgen. Echografie kan daarbij beter (draineerbaar) vocht van solide weefsel onderscheiden dan CT.

Fout-negatieve uitkomsten van een beeldgeleide punctie kunnen voorkomen onder het gebruik van antibiotica, bij te vroege punctie, of een niet-representatieve punctie. Rau rapporteerde een sensitiviteit van 88% en specificiteit van 90% (18).

Aanbeveling

Elke patiënt met ernstige pancreatitis dient een contrast-CT-scan van de buik te ondergaan, bij voorkeur niet binnen 3 dagen, aangezien binnen deze termijn de uitbreiding van de necrose kan worden onderschat omdat demarcatie nog niet volledig heeft plaatsgevonden. Bij verslechtering van de klinische conditie is er opnieuw een indicatie voor CT-scan, desgewenst met diagnostische punctie (Niveau 1)

MRI

Bij slechte echografische condities kan MRCP van waarde zijn voor het aantonen van choledochusstenen (4-7).

Wat betreft beeldvorming van het pancreas bij patiënten met pancreatitis zijn MRI- en CT-scan in verschillende studies vergeleken (19-21). Beide technieken zijn gelijkwaardig in het aantonen van de uitbreiding van het ziekteproces en de aanwezigheid van necrose (19,20). CT-scanning is gevoeliger voor het aantonen van gas en verkalkingen (19), MRI-scan is beter voor het aantonen van galstenen (19) en het beoordelen van de inhoud van vochtcollecties en de mogelijkheid van percutane drainage (21).

Een grote beperking van MRI bij ernstig zieke patiënten is dat de vaak aanwezige uitgebreide belijning en ondersteunende apparatuur adequate beeldvorming bemoeilijkt of zelfs uitsluit.

REFERENTIES

1. Lindsell D. Ultrasound imaging of pancreas and biliary tract. Lancet 1990; 335:390-393
Bewijskracht A2
2. Laing FC, Jeffrey RB, Wing VW. Improved visualisation of choledocholithiasis by sonography. AJR 1984; 143:949-952
Bewijskracht B



3. Dong B, Chen M. Improved sonographic visualisation of choledocholithiasis. JCU 1987; 15:185-190. **Bewijskracht B**
4. Zidi SH, Guen O Le, Rondeau Y, Rocher L, Fritsch J, Choury AD, Pelletier G. Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocholithiasis: prospective comparison with a reference imaging method. Gut 1999; 44: 118-122 **Bewijskracht A2**
5. Boraschi P, Neri E, Braccini G, Gigoni R, Caramella D, Perri G, Bartolozzi C. Choledocholithiasis: diagnostic accuracy of MR cholangiopancreatography. Three-year experience. Magn Reson Imaging 1999; 17(9):1245-53 **Bewijskracht A2**
6. Varghese JC, Liddell RP, Farrell MA, Murray FE, Osborne DH, Lee MJ. Diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography and ultrasound compared with direct cholangiography in the detection of choledocholithiasis. Clin Radiol 2000; 55(8):657 **Bewijskracht A2**
7. Leytens JWA, van Proosdij MP, Koster K, Eeftinck Schattenkerk M, Ziedses des Planten BG, Hazenberg HJA, Eddes EH. Magnetische-resonantiecholangiopancreatografie: sensitieve en specifieke onderzoeksmethode bij vermoeden van choledocholithiasis. Ned Tijdschr Geneeskd 2001; 145(10):478-482 **Bewijskracht B**
8. Cooperberg PL, Li D, Wong P, Cohen MM, Burhenne HJ. Accuracy of common duct size in the evaluation of extrahepatic biliary obstruction. Radiology 1980; 135:141-144 **Bewijskracht B**
9. Wu CC, Ho YH, Chen CY. Effect of aging on common bile duct diameter: a real-time sonographic study. JCU 1984; 12:473 **Bewijskracht C**
10. Balthazar EJ, Ranson JHC, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute Pancreatitis: prognostic value of CT. Radiology 1985; 156:767-772 **Bewijskracht A2**
11. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology 1990; 174:331-336 **Bewijskracht A2**
12. Kempainen E, Sainio V, Haapiainen R, Kivisaari L, Kivilaakso E, Puolakkainen P. Early localization of necrosis by contrast-enhanced computed tomography can predict outcome in severe acute pancreatitis. Br J Surg 1996; 83:924-929 **Bewijskracht A2**
13. London NJM, Neoptolemos JP, Lavelle J, Bailey I, James D. Contrast-enhanced abdominal computed tomography scanning and prediction of severity of acute pancreatitis: a prospective study. Br J Surg 1989; 76:268-272 **Bewijskracht A1**
14. Lucarotti ME, Virjee J, Alderson D. Patient selection and timing of dynamic computed tomography in acute pancreatitis. Br J surg 1993; 1993:1393-1395 **Bewijskracht A1**
15. Munoz-Bongrand N, Panis Y, Soyer P, Riche F, Laisne MJ, Boudiaf M, valleur P. Serial computed tomography is rarely necessary in patients with acute pancreatitis: a prospective study in 102 patients. J Am Coll Surg 2001; 193:146-152 **Bewijskracht A1**
16. Carmona-Sanchez R, Uscanga L, Bezaury-Rivas P, Robles-Diaz G, Suazo-Barahona J, Vargas-Vorackova F. Potential harmful effect of iodinated intravenous contrast medium on the clinical course of mild acute pancreatitis. Arch surg 2000; 135:1280-1284 **Bewijskracht B**



17. Hwang TL, Chang KY, Ho YP. Contrast-enhanced dynamic computed tomography does not aggravate the clinical severity of the effect of intravenous contrast medium on the severity of pancreatitis. *Arch Surg* 2000; 135:287-290 **Bewijskracht B**
18. Rau B, Pralle U, Mayer JM, Beger HG. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br J surg* 1998; 85:179-184 **Bewijskracht A1**
19. Ward J, Chalmers AG, Guthrie AJ, Larvin M, Robinson PJ. T2-weighted and dynamic enhanced MRI in acute pancreatitis: comparison with contrast enhanced CT. *Clin. Radiol.* 1997; 52:109-114 **Bewijskracht B**
20. Lecesne R, Taourel P, Bret P, Atri M, reinhold C. Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome. *Radiology* 1999; 211:727-735 **Bewijskracht A2**
21. Morgan DE, Baron TH, Kevin Smith J, Robbin ML, Kenney PJ. Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR Imaging compared with CT and US. *Radiology* 1997; 203:773-778 **Bewijskracht A2**



BEOORDELING VAN DE ERNST VAN ACUTE PANCREATITIS

Het voorspellen van de ernst van acute pancreatitis zo snel mogelijk na het stellen van de diagnose, bij voorkeur binnen enkele uren na opname, is van belang voor de behandeling, voor het oordeelkundig gebruik van kostbare ziekenhuisvoorzieningen als intensive en medium care, en voor de prognose (1,2).

Volgens de Atlanta definities is er sprake van een ernstige pancreatitis bij aanwezigheid van orgaanfalen zoals respiratoire insufficiëntie, shock, of nierinsufficiëntie en /of lokale complicaties zoals necrose of abces (3). Al hoeven ernstige verschijnselen bij aanvang van het ziektebeeld niet noodzakelijkerwijze te leiden tot een gecompliceerd of fataal beloop (4), het bestaan van shock of respiratoire insufficiëntie maakt duidelijk dat de patiënt ernstig ziek is.

Een ideale marker voor de ernst van acute pancreatitis dient aan een aantal criteria te voldoen: deze dient een hoge PPV (positive predictive value) en NPV (negative predictive value) te hebben, moet gemakkelijk en frequent te gebruiken zijn en liefst goedkoop zijn. Er is in de literatuur geen gouden standaard om de ernst van acute pancreatitis (AP) te voorspellen. Met behulp van verschillende criteria heeft men getracht de ernst van acute pancreatitis te voorspellen:

1. **Klinische criteria**
2. **Scoresystemen zoals Ranson, Glasgow (of Imrie), APACHE, die gebruik maken van klinische criteria en laboratoriumwaarden**
3. **Radiologische criteria zoals de CT-Severity Index (CTSI)**
4. **Overig laboratoriumonderzoek**
5. **Combinaties van bovengenoemde mogelijkheden**

In dit hoofdstuk zullen deze criteria worden besproken.

1. **Klinische criteria**

In hoeverre klinische criteria de ernst van AP betrouwbaar voorspellen is nagekeken door de Bernardinis in een recent Cochrane systematisch overzicht. De klinische criteria voor een ernstige AP zijn in de meeste artikelen niet heel expliciet beschreven, maar komen neer op peritoneale prikkelingsverschijnselen, shock, respiratoire afwijkingen en/of pleuravocht, lage urineproductie en lage bloeddruk (5). Van de studies die in de meta-analyse betrokken zijn, varieert de sensitiviteit van klinische verdenking op ernstige AP tussen 34% en 71%, de specificiteit tussen 64% en 100% (zie BIJLAGE 4). Voor de geïncludeerde studies samen was de sensitiviteit van het



klinisch oordeel over de ernst van de acute pancreatitis 54,7%, de specificiteit 93%; de PPV bedroeg 59,2%, de NPV 85,8%. Opgemerkt moet worden dat in meerdere studies het klinische oordeel pas na enige tijd ziek zijn werd geëvalueerd. In de meta-analyse werd deze klinische beoordeling vergeleken met de Ranson criteria.

Conclusie van de meta-analyse: de betrouwbaarheid van alleen het klinisch oordeel in de evaluatie van de ernst van de acute pancreatitis is gering, maar in het eerste stadium van de ziekte doet de klinische blik het niet slechter dan de Ranson criteria. Studies van recentere datum die klinische verdenking afzetten tegen andere criteria, zoals laboratorium- en/of röntgendiagnostiek zijn niet voorhanden.

2. Scoresystemen

In het Verenigd Koninkrijk zijn de **Ranson en Glasgow (of Imrie) scores** tot ontwikkeling gebracht om tot een nauwkeuriger stratificatie van ernstige en niet-ernstige pancreatitis te komen.

(Originele) Ranson criteria zonder galstenen (1974), een ernstige aanval wordt volgens de auteurs voorspeld door de aanwezigheid van drie positieve criteria.			
Bij opname		Na 48 uur	
Leeftijd	>55 jaar	Daling hematocriet	>10%
Leukocyten	>18 x 10 ⁹ /l	Serum Ca	<2 mmol/l
Glucose	>10 mmol/l	Base excess	>4 mmol/l
LDH	>350 U/l	Toename Ureum	>1,5 mmol/l
ASAT	>250 U/l	Vochtbalans	>6 liter positief
		Arteriële PO2	<8 kPa (<60 mmHg)

Gemodificeerde Ranson criteria bij galsteen pancreatitis (1979), een ernstige aanval wordt volgens de auteurs voorspeld door de aanwezigheid van drie positieve criteria.			
Bij opname		Na 48 uur	
Leeftijd	>70 jaar	Daling hematocriet	>10%
Leukocyten	>18 x 10 ⁹ /l	Serum Ca	<2 mmol/l
Glucose	>12 mmol/l	Base excess	>4 mmol/l
LDH	>400 U/l	Toename Ureum	>0,5 mmol/l
ASAT	>250 IU/l	Vochtbalans	>4 liter positief
		Arteriële PO2	<8 kPa (<60 mmHg)
		Albumine	<32 g/l

Ofschoon de oorspronkelijke beschrijving van het Ranson scoresysteem een diagnostische accuratesse van 70-80 % claimt (12), blijkt dit niet uit de enige gepubliceerde meta-analyse, die de



waarde van de Ranson criteria voor het voorspellen van de ernst van pancreatitis heeft beoordeeld (5). Zie BIJLAGE 5

Een ander nadeel van de Ranson criteria is de toepasbaarheid. De ernst van de pancreatitis kan eerst na 48 uur blijken, waarmee er belangrijke tijd voor adequate ondersteunende behandeling verloren kan zijn gegaan. Daarnaast is het niet praktisch dat er onderscheid wordt gemaakt tussen niet-biliaire en biliaire pancreatitis.

Een modificatie van deze Ranson criteria is door Imrie et al. voorgesteld (21).

Voor deze **Glasgow criteria** (ook wel Imrie criteria genoemd), bestaande uit 8 parameters, is een onderscheid in biliaire en niet-biliaire origine niet nodig.

Glasgow Criteria	Een ernstige aanval wordt voorspeld door de aanwezigheid van drie criteria.
Leeftijd	>55 jaar
Leukocyten	>15 x 10 ⁹ /l
Glucose	>10 mmol/l
LDH	>600 U/l
ASAT	>200 U/l
Serum Ca	<2 mmol/l
Albumine	<32 g/l
Ureum	>16 mmol/l
ApO2	<60 mmHg (8 kPa)

Ook voor dit scoresysteem geldt de beperking van de mogelijke vertraging in het stellen van de ernst van de pancreatitis. Net als bij de Ranson criteria kan men pas een conclusie trekken na 48 uur. Ook deze criteria hebben een beperkte sensitiviteit en specificiteit (Zie BIJLAGE 5)

Conclusies t.a.v. het toepassen van de Ranson en de Glasgow criteria voor het bepalen van de ernst van de AP:

- De criteria zijn relatief simpel te verkrijgen
- De Ranson en Glasgow criteria hebben een onvoldoende positief voorspellende waarde.
- De Ranson en Glasgow criteria hebben een hogere negatief voorspellende waarde van omstreeks 90%.
- Nadeel is dat de score pas na 48 uur te interpreteren is en na 48 uur niet meer te gebruiken.

Aanbeveling:



Het wordt ontraden de Ranson score of de Glasgow score te gebruiken voor het beoordelen van de ernst van AP.

APACHE II scores (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation).

De APACHE score is niet specifiek voor acute pancreatitis, maar kan voor alle ernstige ziektebeelden gebruikt worden. Deze score werd voor het eerst in 1981 beschreven (25) en is gebaseerd op het feit dat de ernst van een ernstige ziekte gemeten kan worden door kwantificering van de ernst van multiple fysiologische variabelen. De originele Apache score gaf weegfactoren van 0 (normaal) tot 4 (meest abnormaal) en had 34 verschillende variabelen.

De huidige Apache II heeft 12 variabelen, plus punten voor leeftijd en punten voor chronische gezondheidsproblemen (26) (Zie BIJLAGE 6). Het voordeel boven de Ranson en Glasgow scores is dat al de eerste 24 uur tijdens opname een Apache II score op ieder moment berekend kan worden. Het nadeel is dat er veel variabelen ingevoerd moeten worden. In het algemeen kan gesteld worden dat een Apache score van > 7 binnen 48 uur na opname duidt op een ernstige AP. Bij een score < 7 overleeft de patiënt meestal.

In BIJLAGE 7 worden de resultaten van de geselecteerde publicaties gerubriceerd. Wanneer de drempelwaarde voor een ernstige pancreatitis bij een score van 9 wordt gelegd, worden veel patiënten uitgesloten met een lagere score die uiteindelijk toch een complicatie ontwikkelen. Bij een score van 6 als drempelwaarde worden alle patiënten, die uiteindelijk een complicatie ontwikkelen ingesloten, maar uiteindelijk treedt een complicatie slechts bij 50% op. Uit het bovenstaande mag blijken dat de prognostische waarde van de Apache II score beperkt sensitief en specifiek is. Dit scoresysteem heeft vooral een inventariserend karakter, waarmee de individuele toestand van de patiënt vervolgd kan worden.

Obesitas kan de prognose van de acute pancreatitis beïnvloeden (30,39). Apache II wordt ook gecombineerd met de body mass index (BMI) en heet dan Apache O (obesity). Een ernstig verloop van acute pancreatitis zou beter te voorspellen zijn: 1 extra punt wordt gegeven bij BMI 25-30 en 2 punten bij BMI > 30 .

Conclusies t.a.v. APACHE II:

- De APACHE II criteria hebben een slechte positief voorspellende waarde. De negatief voorspellende waarde is hoger, 90%.



- Een voordeel is dat deze criteria reeds de eerste dag gebruikt kunnen worden en voor dagelijks herhaald gebruik geschikt zijn.
- Een nadeel is de complexiteit hetgeen de toepassing in de algemene kliniek zal ontmoedigen.
- Mogelijk verbeteren combinatie van APACHE II met de laboratoriumbepaling CRP en combinatie van APACHE II met de BMI de voorspellende waarde ten aanzien van een ernstig beloop van de AP.

Andere scoresystemen

SIRS (Systemic inflammatory response syndrome)

Dit scoresysteem is oorspronkelijk onderzocht bij patiënten met sepsis en polytrauma. De criteria zijn:

SIRS score, positief als meer dan twee parameters positief (31)
1. pols >90/min
2. ademhaling >20/min
3. PaCo ₂ <32 mmHg (4,3 kPa)
4. temperatuur <36 of >38 graden Celsius
5. leukocyten <4 of >12 x 10 ⁹ cellen/l

Het gebruik van de SIRS score bij pancreatitis biedt geen voordeel. De methode is min of meer gelijkwaardig aan de bestaande overige score systemen (32-34)

Conclusie:

De SIRS score is eenvoudig te verkrijgen doch voorspelt de ernst van acute pancreatitis net zo min betrouwbaar als de eerder besproken score systemen.

MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) en **SOFA** (Sequential Organ Failure Assessment) zijn scoresystemen die algemeen voor ernstig zieke patiënten gebruikt kunnen worden. De waarde ligt in de mogelijkheid om de score op elk moment in de loop van de ziekte te kunnen bepalen en deze te vervolgen, vergelijkbaar met APACHE. Er is met deze scoresystemen nog slechts beperkt onderzoek gedaan bij acute pancreatitis en ze worden daarom buiten beschouwing gelaten

3. Beeldvormende diagnostiek

Zie paragraaf beeldvormende diagnostiek



4. Overig Laboratoriumonderzoek

De hoogte van het amylase en/of lipase heeft geen voorspellende waarde voor de ernst van de pancreatitis. Er zijn vele andere laboratoriumbepalingen onderzocht op de waarde die ze zouden kunnen hebben voor het vaststellen van de ernst van acute pancreatitis. Zie tabel 3

Tabel 3

Serum Markers	Urine Markers
Polymorphnucleair elastase	Trypsinogeen 2
Pancreatitis Associated Protein (PAP)	Trypsinogeen activation peptides (TAPS)
Phospholipase A	
Ribonuclease	
TNF- α	
IL-1	
IL-6	
IL-8	
Procalcitonine	
Carboxypeptidase	
α -2-macroglobuline	
α 1-antitrypsine	
Amyloid A	
Trypsinogen 2	
Trypsinogen-2- α -1 antitrypsine complex	

Deze bepalingen zijn niet routinematig in gebruik en/of duur. Resultaten van onderzoek met deze bepalingen zijn niet zodanig baanbrekend, dat invoering in de algemene kliniek voor routinematig gebruik op korte termijn te verwachten valt (35-37).

Het CRP heeft een onafhankelijke prognostische waarde in het voorspellen van ernst van pancreatitis. Een piek waarde van 210 mg/l of een waarde van 120 mg/l op het eind van de eerste ziekteweek heeft een diagnostische accuratesse van 80% (38). De cut-off waarde die door de internationale consensus conferentie te Bangkok is geaccepteerd is 150 mg/l (39).

5. Combinaties van factoren om de ernst van AP te voorspellen.

Recent heeft tijdens het wereldcongres Gastroenterologie te Bangkok 2000 de Working Party een expert-based aanbeveling gedaan om tot een zo betrouwbaar mogelijke voorspelling van de ernst van een acute pancreatitis te komen; Guidelines for the management of acute pancreatitis. De waarde van deze aanbeveling om tot een juiste stratificatie van ernstig en niet ernstig te komen is



nog niet prospectief onderzocht. De expert-based aanbevelingen zijn verwerkt in de adviezen van deze NIV richtlijn .

Conclusie

Het voorspellen van een ernstig verloop in een vroeg stadium van acute pancreatitis is met de huidige scoresystemen die gebruik maken van klinische en biochemische parameters niet betrouwbaar. Beoordeling door een ervaren clinicus is even betrouwbaar als welk scoresysteem dan ook (39,40).

Het spreekt voor zich dat die patiënten die zich met orgaanfalen als shock en respiratoire insufficiëntie presenteren direct in aanmerking komen voor intensieve-zorg faciliteiten. Bij patiënten zonder aanvankelijk tekenen van ernstige ziekte kunnen zich echter toch in de loop van dagen ernstige lokale en systemische complicaties voordoen. Derhalve is zorgvuldige klinische observatie gewenst met zorgvuldige aandacht voor hemodynamiek en respiratie, nierfunctie, elektrolytenbalans, volumebehoefte, glucosestofwisseling, het optreden van infecties, dan wel andere complicaties.

Aanbevelingen:

Klinische beoordeling en bewaking met speciale aandacht voor het mogelijk optreden van respiratoire, renale en cardiovasculaire complicaties is essentieel.

De Glasgow score is alleen van belang wanneer in het kader van onderzoek het klinisch beeld systematisch in kaart moet worden gebracht. De APACHE score heeft vooral waarde indien patiënten langer dan de periode waarin de Glasgow score relevant is, systematisch worden vervolgd. Bij een APACHE score > 7 is er sprake van ernstige ziekte. Een verhoogde body mass index van >30 kg/m² verhoogt het risico van een ernstig beloop. De bepaling van de CRP is vrijwel onder alle omstandigheden nuttig en relevant. De internationaal geaccepteerde cut-off waarde voor ernstige ziekte is 150 mg/l.

REFERENTIES

1. Mann D, Hershman M, Hittinger R, et al. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. Br J Surg 1994;81:890-893
2. Banerjee A, Kaul A, Bache E, et al. Multicentre audit of death from acute pancreatitis [letter]. Br J Surg 1994;81:1542



3. Bradley E. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Sept 11-13,1992. Arch Surg 1993;128:586-590
4. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis Br J Surg 2002;89:298-302
5. de Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic review. Crit Care Med 1999;27:2272-2283 **Bewijskracht A1**
6. Mc Mahon MJ, Pickford IR, Playforth MJ. Early prediction of severity of acute pancreatitis using peritoneal lavage. Acta Chir Scand 1980;146:171-175 **Bewijskracht B**
7. Mayer AD, McMahan MJ, Bowen M. C reactive protein: An aid to assessment and monitoring of acute pancreatitis. J Clin Pathol 1984;37:207-211 **Bewijskracht B**
8. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems Br J Surg 1990;77:1260-1264 **Bewijskracht A2/B**
9. Corfield AP, Williamson RCN, Mc Mahon MJ, Shearer MG, Cooper MJ, Mayer AD et al. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. Lancet 1985;2:403-407 **Bewijskracht A2/B**
10. Larvin M, Mc Mahon MJ. APACHE-2 score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. Lancet 1989;2:201-205 **Bewijskracht A2/B**
11. de Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Montanari M, Peracchia A. Automated selection of high risk patients with acute pancreatitis. Crit Care Med 1989;17:318-322 **Bewijskracht B/C**
12. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynaec Obstet 1974;139:69-81
13. Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ, de Diego JM, Rabago L, Simon MA, et al. Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of a multicentre study. Br J Surg 1991;78:1230-1234 **Bewijskracht A2/B**
14. Ranson JHC, Rifkind KM, Turner JW. Prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1976;143:209-219 **Bewijskracht B**
15. Gross V, Scholmerich J, Leser HG, Salm R, Lausen M, Ruckauer K, et al. Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with acute-phase proteins C-reactive protein, alpha1-antitrypsin, and protease inhibitor 2-macroglobuline. Dig Dis Sci 1990;35:97-105 **Bewijskracht B**
16. Pitchumoni CS, Arguello P, Agarwal N, Yoo J. Acute pancreatitis in chronic renal failure. Am J Gastroenterol 1996;91:2477-2482 **Bewijskracht B**
17. Bank S, Wise L, Gersten M. Risk factors in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 1983;78:637-40 **Bewijskracht B**
18. Millat B, Fingerhut A, Gayral F, Zazzo JF, Brivet F. Predictability of clinicobiochemical scoring systems for early identification of severe gallstone-associated pancreatitis. Am J Surg 1992;164:32-38 **Bewijskracht B**



19. Lankisch PG, Struckmann K, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Do we need a computed tomography examination in all patients with acute pancreatitis within 72 h after admission to hospital for the detection of pancreatic necrosis *Scan J Gastroenterol* 2001; 36:432-436 **Bewijskracht B**
20. Eachempati SR, Hydo LJ, Barie PS. Severity scoring for prognostication in patients with severe acute pancreatitis. Comparative analysis of the Ranson score and the Apache III score. *Arch Surg* 2002 ; 137 :730-736 **Bewijskracht B**
21. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC et al. A single center double blind trial of trasyolol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978;65:337-341.
22. Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon M, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW. Role of interleukine-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 1993;34:41-45 **Bewijskracht B/C**
23. Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P, Jehanli A, Patel G, Wilson C, et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of attacks of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1980;67:22-25 **Bewijskracht B/C**
24. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, et al. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984;25:1340-1346 **Bewijskracht B**
25. Knaus W, Zimmerman J, Wagner D et al. APACHE – acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9:591-597.
26. Knaus W, Draper E, Wagner D, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829
27. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Ratary MGT, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000;355:1955-1960 **Bewijskracht A2**
28. Lankisch PG, Warnecke B, Bruns D, Werner HM, Grossmann F, Struckmann K, Brinkmann G, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas* 2002; 24: 217-222 **Bewijskracht A2**
29. Chen CC, Wang SS, Lu RH, Chang FY, Lee SD. Serum interleukin 10 and interleukin 11 in patients with acute pancreatitis. *Gut* 1999;45:895-899 **Bewijskracht B**
30. Martinez J, Sanchez-Paya J, Aparicio JM et al. Obesity : A prognostic factor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas* 1999;19(1):15-20. **Bewijskracht B**
31. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit care med* 1992; 20:864-874
32. Brivet F, Chary I, Jacobs F. [SIRS during acute pancreatitis: an interesting pathophysiologic concept but with poor clinical relevance]. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25(1 Suppl):S34-41 **Bewijskracht D**
33. Marshall J. Both the disposition and the means of cure: “Severe SIRS”, “sterile septic shock” and the ongoing challenge of description. *Crit Care Med* 1997;25:1765-1766 **Bewijskracht D**



34. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89:298-302
35. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS: A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002 Jun;97(6): 1309-1318 **Bewijskracht D**
36. Schölmerich J, Messman H, Serum markers for acute pancreatitis –mirages or meaningful? In Bűchler MW, Uhl W, Friess, H, Malfertheiner P. *Acute Pancreatitis. Novel concepts in biology and therapy.* Blackwell Science ISBN 0-632-05339-9 (1999), 209-217 **Bewijskracht D**
37. Robert JH, Frossard JL, Mermillod B, Soravia C, Mensi N, Roth M, Rohner A, Hadengue A, Morel P. Early prediction of acute pancreatitis: prospective study comparing computed tomography scans, Ranson, Glasgow, Acute Physiology and chronic health evaluation II scores, and various serum markers. *World J. Surg.* 2002;26:612-619 **Bewijskracht A2**
38. Wilson C, Heads A, Shenkin A, *et al.* C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76:177-181 **Bewijskracht B**
39. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny, Imrie C, Tandon R. Working Party Report. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002, 17 (suppl) S15-S39 **Bewijskracht D**
40. United kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis *Gut* 2005 54 S1-S9



BEHANDELING

ALGEMENE MAATREGELEN (1)

De meerderheid van de patiënten met een acute pancreatitis hebben een mild verlopende ziekte doch 20% heeft uiteindelijk een ernstig beloop. Het doel van de initiële behandeling is het handhaven van het circulerend volume. Het vochtverlies door capillairlekkage en locale exsudatie naar peritoneum en retroperitoneum moet worden aangevuld. Daarnaast moet de elektrolytenbalans worden gehandhaafd, moet de patiënt worden gevoed, en moeten locale en systemische complicaties worden voorkomen. Bij shock of respiratoire insufficiëntie is er indicatie voor intensive care behandeling. Voor de minder zieke patiënt verdient behandeling op een afdeling op MCU niveau de voorkeur omdat ernstige complicaties ook later kunnen optreden.

Patiënten met een acute pancreatitis dienen in een ziekenhuis behandeld te worden waarin alle belangrijke specialismen zijn vertegenwoordigd. Een team van chirurgen, maag- darm- leverartsen, radiologen, en intensivisten dienen betrokken te zijn bij de behandeling van patiënten met een ernstig verlopende pancreatitis. De dagelijkse beschikbaarheid van een gastro-enteroloog die voldoende expertise heeft met het verrichten van ERCP's is een noodzaak.

Pijnstilling

Pijnstilling met morfinepreparaten is geïndiceerd. Er is geen voorkeur voor pethidine omdat in mensen niet is aangetoond dat dit middel een minder drukverhogend effect heeft dan andere morfine preparaten op de sfincter van Oddi. Bij moeilijk te beheersen pijn en bijeffecten van systemisch toegediende opioïden is epidurale pijnbestrijding een uitstekend alternatief.

Volume resuscitatie

Bij volumedepletie zal met kristalloïden (b.v. 0,9 % NaCl) snel het tekort moeten worden gecorrigeerd op geleide van hartfrequentie, bloeddruk, centraal veneuze druk en urine output. Na correctie van het deficit is een basale volume toediening van 35 ml per kg per dag uitgangspunt voor het verder te volgen volumebeleid waarbij boven genoemde parameters nauwkeurig in de gaten dienen te worden gehouden. Bij patiënten met ernstige cardiopulmonale comorbiditeit of nierfalen zal er ook noodzaak zijn tot overplaatsing naar een intensive care unit, met centraal veneuze druk bewaking en in het individuele geval een pulmonalis katheter.

(Lactaat) Acidose



Patiënten met een normale bloeddruk kunnen toch relatief ondervuld zijn, waarbij de coronair perfusie en cerebrale perfusie wordt gehandhaafd ten koste van de splanchnicus circulatie.

Frequente bloedgas controle is geïndiceerd.

Elektrolytenbalans

Frequente controle van natrium, kalium, calcium en magnesium dient plaats te vinden en tekorten moeten worden aangevuld. Als standaard bij de niet nierinsufficiënte patiënt met acute pancreatitis kan worden uitgegaan van 100 mmol kalium per dag.

Respiratoire insufficiëntie

Respiratoire stoornissen worden gemeld bij 40% van de patiënten met acute pancreatitis, maar meestal treedt er spontaan herstel op. Frequente saturatie meting wordt aanbevolen en indien noodzakelijk O₂ toediening. Bij respiratoire insufficiëntie moet er nadere radiologische diagnostiek (X Thorax, CT) worden verricht en dient patiënt op een intensive care te worden opgenomen.

Glucose stofwisseling

Verhoogde bloedsuikerwaarden dienen gecorrigeerd te worden tot normoglycemische waarden met intraveneuze insuline behandeling. De Bangkok working party hanteert nog een behandelingsdrempel van 13,9 mmol, maar gerandomiseerde studies bij intensive care patienten met verschillende aandoeningen geven een verbeterde survival bij normoglycemie, hetgeen een voldoende argument is om patienten met een acute pancreatitis op dezelfde wijze zorgvuldig te regelen.

Bloedtransfusie

Bij Ht waarden < 25 % is er indicatie voor bloedtransfusie. Ht waarden tussen de 20 en 35 % worden optimaal geacht voor pancreasperfusie.

Maagsonde

Routinematig plaatsen van een maagsonde is niet geïndiceerd doch alleen bij optreden van aanhoudend braken, het optreden van maagretentie en ileus.

Niets per os

Bij acute pancreatitis wordt patiënt nuchter gehouden, bij mild verloop kan binnen enkele dagen de voeding worden hervat, bij ernstige pancreatitis is vroeg starten van bij voorkeur enterale voeding van belang (zie aldaar)

Maagzuursecretieremmers

Worden routinematig toegediend ter preventie van stressulcera en hebben een gunstig effect op het voorkomen van metabole alkalose



Inventarisatie en vervolg van kliniek en aanvullende diagnostiek bij opname en behandeling.

De noodzakelijke diagnostiek bij opname en bij de verdere behandeling is samengevat in bijgevoegde tabel die werd ontleend aan het verslag van de Working Party of the World congress of Gastroenterology, Bangkok 2000 (1).

Bij presentatie	Pols, bloeddruk, temperatuur, BMI, SaO ₂ , Urine output 2 uur, Na , K, elektrolyten, MG Ca, Creat en ureum elke 8 uur Hb, Ht, Leukocyten Thrombocyten CRP, dagelijks Arteriele Bloedgas X thorax X BOZ	Crystalloïden i.v. Niets per os Pijnstilling PPI Overweeg maagsonde
Na resuscitatie	Pols, bloeddruk, temperatuur, SaO ₂ , Urine output 2 uur. Dagelijkse beoordeling laboratorium parameters Verwijder maagsonde als ileus herstelt	Continueer bovengenoemde maatregelen Overweeg antibiotica Overweeg bij voorkeur enterale voedingsondersteuning
Overplaatsen naar IC	Bij orgaanfalen ARDS Shock Acute nierinsufficiëntie Diffuse intravasale stolling Metabole encephalopathie	Specifieke maatregelen op ICU

REFERENTIES

1. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D et al. Working Party Report. Guidelines for the management of acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2002;17 (Suppl): S15-S39.

Bewijskracht D



ERCP BIJ ACUTE BILIAIRE PANCREATITIS

Galstenen vormen in 40 à 60% de oorzaak van acute pancreatitis. Hoewel door compressie of obstructie van de ductus pancreaticus ter plaatse van de papil van Vater een pancreatitis wordt geïnitieerd, is het echter de vraag of de ernst van de pancreatitis wordt beïnvloed door de duur en de mate van obstructie van de ductus. Er wordt naar gestreefd bij acute biliaire pancreatitis de stenen te verwijderen en daarmee de obstructie op te heffen om zo een recidief pancreatitis te voorkomen. Er is duidelijk aangetoond dat chirurgie in een vroege fase **niet** geïndiceerd is: vroege chirurgische interventie (<48 uur na opname) bij acute biliaire pancreatitis heeft nadelen ten opzichte van late chirurgische interventie (>48 uur na opname) met significant méér complicaties én een hogere mortaliteit bij vroege chirurgische interventie (1). In vergelijking met chirurgie zijn de risico's van ERCP met sfincterotomie en steenextractie aanzienlijk kleiner.

De waarde van vroege interventie met ERCP, al dan niet met sfincterotomie, is in een viertal gerandomiseerde klinische trials van voldoende omvang onderzocht (2-5). Novak et al (5) verrichtten een grote gerandomiseerde studie die alleen in abstract vorm is gepubliceerd. Een adequate beoordeling van deze studie is daarom niet mogelijk. Hoewel de inclusiecriteria van de overige drie onderzoeken verschillend waren, laten deze zien dat mortaliteit en morbiditeit t.g.v. acute pancreatitis niet significant gunstig worden beïnvloed door vroege interventie middels ERCP en sfincterotomie. Echter, bij patiënten met tekenen van cholangitis (koorts, koude rillingen, positieve bloedkweek) óf obstructie van de galwegen (biochemisch, echografisch) heeft een vroege endoscopische interventie met sfincterotomie een gunstig effect t.a.v. morbiditeit (6).

Hoewel er geen significante verschillen waren in mortaliteit en morbiditeit tussen de interventiegroep en de conservatief behandelde groep, lieten Neoptolemos et al (2) zien dat patiënten met een voorspelde ernstig verlopende pancreatitis significant minder complicaties ontwikkelden na endoscopische interventie. Fan et al (3) toonden aan dat de interventiegroep significant minder vaak biliaire sepsis ontwikkelde t.o.v. de conservatief behandelde groep (0% versus 13%). In het onderzoek van Fölsch et al (4) zijn patiënten met acute pancreatitis en biliaire obstructie of cholangitis uitgesloten van deelname omdat in deze groep de indicatie voor vroege endoscopische interventie boven elke twijfel is verheven.

Op grond van deze onderzoeken wordt geconcludeerd dat vroege ERCP geïndiceerd is bij patiënten met ernstige acute pancreatitis én tekenen van galwegobstructie of cholangitis (zie flowdiagram). Het is de vraag hoe aanwijzingen voor obstructie dienen te worden omschreven. Neoptolemos (10) laat zien dat een bilirubinegehalte >40 µmol/l of alkalische fosfatase of γGT waarden >3 x normaalwaarden, een hoge voorspellende waarde hebben t.a.v. de aanwezigheid



van galwegstenen bij patiënten met acute pancreatitis. In twee van de drie gerandomiseerde trials (2,3) over endoscopische interventie zijn patiënten niet gestratificeerd naar de mate van obstructie. Fölsch et al. hebben patiënten met een bilirubine $>90 \mu\text{mol/l}$ uitgesloten van deelname. Op grond van beschikbare literatuurgegevens vormt in ieder geval een bilirubine $>40 \mu\text{mol/l}$ een duidelijke aanwijzing voor obstructie en is de mate van stijging van transaminasen, alkalische fosfatase of γGT minder richtinggevend. Neoptolemos et al. en Fölsch et al. hebben de ernst van de pancreatitis gescoord m.b.v. gemodificeerde Glasgow criteria (8) waarbij er bij ≥ 3 positieve criteria sprake was van ernstige pancreatitis.

Bij patiënten met ernstige acute pancreatitis en tekenen van galwegobstructie of cholangitis (2-4) wegen de voordelen op tegen de risico's van ERCP. Deze studies (2-4) tonen aan dat bij patiënten met een milde acute biliaire pancreatitis maar zónder obstructie van galwegen of biliaire sepsis een vroege ERCP met sfincterotomie géén voordelen oplevert t.a.v. mortaliteit en morbiditeit. In die gevallen kan beter gewacht worden tot de acute pancreatitis is genezen (9,10). Dan kan besloten worden ofwel tot ERCP met sfincterotomie ófwel cholecystectomie op korte termijn (<3 weken). Beide procedures zijn erop gericht om een recidief biliaire pancreatitis te voorkómen. Aansluitend aan de ERCP met sfincterotomie kan in geval van cholecystolithiasis besloten worden tot cholecystectomie. De indicatie is dan niet preventie van recidief pancreatitis maar preventie van (complicaties) van cholecystitis. Bij patiënten met een ernstige acute pancreatitis op basis van stenen maar zónder galweg obstructie of cholangitis heeft vroege endoscopische interventie (<72 uur) waarschijnlijk wél voordelen en leidt tot minder complicaties (2).

In bovengenoemde studies bedroeg het succespercentage van ERCP 80-95% en waren de risico's van ERCP met sfincterotomie en steenextractie beperkt. Deze getallen zijn bereikt door ervaren endoscopisten werkzaam in centra met een groot aanbod van ERCP's. Het blijft de vraag of dergelijke succespercentages behaald kunnen worden door endoscopisten met minder training en ervaring in het verrichten van ERCP's.

Voor de timing van ERCP zijn verschillende criteria gebruikt. Neoptolemos et al. en Fan et al. zijn uitgegaan van het tijdstip van opname en verrichtten een ERCP resp. binnen 72 uur en 24 uur ná opname terwijl Fölsch et al. uitging van het tijdstip van ontstaan van klachten (ERCP ≤ 72 uur). De timing van een ERCP is vooral van belang bij biliaire oorzaak van de ernstige acute pancreatitis wanneer obstructie aanwezig is (echografisch of biochemisch) of wanneer er tekenen van cholangitis zijn. In die situatie is er een spoedindicatie voor ERCP (<24 uur).



Antibiotische profylaxe bij ERCP

In het onderzoek van Neoptolemos et al. (2) kreeg iedereen profylactisch antibiotica (cefuroxim) terwijl in de onderzoeken van Fan et al. (3) en Fölsch et al. (4) antibiotica op indicatie werden gegeven. Een recente meta-analyse (11) geeft aan dat antibioticaprofylaxe voorafgaand aan ERCP de incidentie van bacteriëmie doet afnemen maar niet tot een significante afname leidt van sepsis en cholangitis. Echter bij patiënten die ERCP ondergaan vanwege galwegobstructie of verdenking op galwegobstructie worden antibioticaprofylaxe én adequate drainage van de obstructie zinvol geacht om cholangitis en sepsis te voorkomen. Op grond van literatuurgegevens wordt geen voorkeur uitgesproken voor één antibioticaregime boven het andere.

Conclusie:

Op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek, laboratoriumdiagnostiek en echografie is met grote waarschijnlijkheid vast te stellen of er sprake is van een biliaire oorzaak van de acute pancreatitis. De indicatie tot en timing van een ERCP zijn afhankelijk van de ernst van de pancreatitis en de aanwezigheid van biliaire symptomen. Bij ernstige pancreatitis met cholangitis of galwegobstructie is spoedERCP (<24 uur) met sfincterotomie en drainage geïndiceerd (**niveau 1**). In geval van ernstige biliaire pancreatitis zonder cholangitis of obstructie is snel uitvoeren van ERCP (<72 uur) geïndiceerd (niveau 2). In geval van milde acute pancreatitis al dan niet met cholestase kan worden afgewacht en op korte termijn (<3 weken) ofwel ERCP ofwel cholecystectomie worden verricht (**niveau 2**).

Beleid bij patiënten ná endoscopische sfincterotomie (ES) en steenextractie wegens acute biliaire pancreatitis.

Targarona et al. (12) verrichtten een gerandomiseerde, gecontroleerde studie bij high risk (oudere) patiënten met symptomatische galwegstenen of doorgemaakte ABP. Patiënten ondergingen óf open cholecystectomie met cholangiografie en zonodig choledochusexploratie ofwel endoscopische sfincterotomie (ES). In die groep die alléén ES onderging t.g.v. ABP trad tijdens 40 maanden follow-up géén recidief AP op, maar was er bij 29% van de patiënten na ABP binnen 40 maanden na ES sprake van biliaire complicaties. Boerma et al. (13) hebben in een



gerandomiseerde studie bij patiënten met symptomatische galwegstenen vergeleken of ná ES een afwachtend beleid gerechtvaardigd is. De onderzoekers randomiseerden na succesvolle ES patiënten voor “wait and see” versus laparoscopische cholecystectomie. Van de expectatief behandelde patiënten ontwikkelde maar liefst 36% galsteengerelateerde klachten binnen 24 maanden, vergeleken met 2% van de laparoscopische cholecystectomie groep.

Welbourne et al. (14) lieten in een prospectieve follow-up van 48 patiënten na ABP, die ES ondergingen zonder cholecystectomie, zien dat na een follow-up van 27 maanden zich bij géén van de patiënten een recidief acute pancreatitis had voorgedaan.

Na ES en steenextractie is de kans op recidief AP dus gering tot afwezig ook al blijft de galblaas met stenen in situ. Er is echter een aanzienlijke kans op steengerelateerde galblaasproblemen en sommigen adviseren om ná ABP en ES een cholecystectomie te verrichten (12,13,15). Anderzijds wordt dan bij ruim 60% van de patiënten de galblaas verwijderd zonder dat er problemen ontstaan. Anderen zijn de mening toegedaan dat kan worden afgewacht om pas bij problemen een cholecystectomie te verrichten. Deze probleemstelling en discussie wordt hier genoemd maar valt buiten het aandachtsveld en de aanbevelingen voor de richtlijn over acute pancreatitis.

Beleid bij milde ABP zonder cholestase of cholangitis.

Indien geen ERCP + ES wordt verricht, bedraagt de kans op recidief AP in deze groep 30 à 40% (16,17). Geadviseerd wordt om bij deze patiënten op korte termijn (<3 weken), na herstel van de acute pancreatitis een cholecystectomie uit te voeren. Burch et al. (18) lieten zien dat bij 23% van een groep patiënten na ABP binnen 3 maanden een recidief pancreatitis was opgetreden. Preoperatief dienen de leverenzymwaarden te worden bepaald en de galwegen middels ECHO te worden afgebeeld.

Bij welke patiënten dient een ERCP te worden verricht en dient dit préoperatief of postoperatief te gebeuren? Er zijn voorstanders van routine preoperatieve ERCP bij alle patiënten versus selectie van patiënten voor ERCP op grond van specifieke criteria (19,20). Men dient hier de potentiële risico's gerelateerd aan het verrichten van een ECRP ook in te betrekken.

Chang et al. (21) onderzochten de bijdragen van preoperatieve versus postoperatieve ERCP bij patiënten met milde tot matig ernstige acute pancreatitis in een prospectieve studie. Bij de groep patiënten die routinematig een ERCP onderging vóór laparoscopische cholecystectomie bleek er



in 40% sprake van galwegstenen. De andere groep patiënten onderging direct postoperatief een ERCP indien er sprake was van galwegstenen bij intra-operatieve cholangiografie. Bij 24% van de patiënten in deze groep was er sprake van galwegstenen en werd ERCP verricht. Opnameduur (9.0 versus 11.7 dagen) en kosten waren significant korter respectievelijk minder in de groep met selectieve postoperatieve ERCP.

Het percentage geslaagde ERCP's in deze en andere studies is relatief hoog en de complicaties van ERCP (3.4% in deze studie) zijn meestal laag dankzij de ervaring van de endoscopisten. Echter, nauwkeurige registratie van complicaties (22) laat zien dat óók in ervaren handen het aantal vroege complicaties van ERCP met ES voor galwegstenen hoog is: 24% waaronder niet alleen pancreatitis (7%), koorts (5%), bloeding (4%) en pijn (4%) maar óók perforatie (1%).

Op grond van de huidige literatuurgegevens worden de volgende aanbevelingen gedaan:

Aanbevelingen

- **Bij patiënten met een (verwacht) ernstige acute biliaire pancreatitis én tekenen van galwegobstructie óf cholangitis is het verrichten van een ERCP met ES binnen 24 uur geïndiceerd (niveau 1). Faciliteiten en expertise voor het verrichten van ERCP, sfincterotomie en steenextractie en evt. plaatsen van een endoprothese dienen (lokaal of in een nabij gelegen ziekenhuis) aanwezig te zijn.**
- **Bij patiënten met een (verwacht) ernstige acute biliaire pancreatitis die geen galwegobstructie of cholangitis hebben, dient ERCP met zonodig sfincterotomie en steenextractie toch op korte termijn (<72 uur) te worden verricht (niveau 2).**
- **Bij patiënten met een milde acute biliaire pancreatitis al dan niet met galwegobstructie is vroege ERCP niet geïndiceerd (niveau 2). Gekozen kan worden voor ERCP + ES ofwel cholecystectomie op korte termijn (<3 weken).**

REFERENTIES

1. Kelly TR & Wagner DS (1988). Gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial of the timing of surgery. *Surgery* 104: 600-605
2. Neoptolemos JP, London NJ, James D, Carr-Locke DL, Bailey IA, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 10: 979-983

Bewijskracht A2



3. Fan ST, Lai ECS, Mok FPT, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Eng J Med* 1993; 1: 228-232 **Bewijskracht A2**
4. Fölsch UR, Nitsche R, Lüdtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. *N Eng J Med* 1997; 1: 237-242 **Bewijskracht A2**
5. Novak A, Nowakovska-Dulawa E, Marek T, Rybicka J. Final results of a prospective, randomised, controlled study on the endoscopic sphincterotomy versus conventional management in acute biliary pancreatitis (abstr). *Gastroenterology* 1995; 108: A380 **Bewijskracht B**
6. Leese T, Neoptolemos JP, Baer AR, Carr-Locke DL. Management of acute cholangitis and the impact of endoscopic sphincterotomy. *Br J Surg* 1986; 73: 988-992
7. Neoptolemos JP, London N, Bailey I, Shaw D, Carr-Locke DL, Fossard et al. The role of clinical and biochemical criteria and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the urgent diagnosis of common bile duct stones in acute pancreatitis. *Surgery* 1986; 100: 732-742
8. Blamey SL, Imrie CW, O'Neil J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340-1346
9. Fogel EL, Sherman S. Acute biliary pancreatitis: When should the endoscopist intervene? *Gastroenterology* 2003; 125: 229-235
10. Mark DH, Lefevre F, Flamm CR, Aronson N. Evidence based assessment of ERCP in the treatment of pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002; 56: S249-S254
11. Harris A, Chong Hen Chang A, Torres-Viera C, Hammett R, Carr-Locke D. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1999; 31: 718-724
12. Tagarona EM, Perz Ayuso RM, Bordas JM, Ros E, Pros I, Martinez J, Terés J, Trias M. Randomised trial of endoscopic sphincterotomy with gallbladder left in situ versus open surgery for common bile duct calculi in high-risk patients. *Lancet* 1996; 347: 926-929
13. Boerma D, Rauws EAJ, Keulemans YC, et al. A randomised comparison of endoscopic sphincterotomy with and without cholecystectomy: final results. *Gastroenterology* 2001; 120 (suppl 1): 13 (abstract)
14. Welbourn CRB, Beckley DE, Eyre-Brook IA. Endoscopic sphincterotomy without cholecystectomy for gallstone pancreatitis. *Gut* 1995; 37: 119-120
15. Hammarstrom LE, Holmin T, Stridbeck H, Ihse I. Long-term follow-up of a prospective randomized study of endoscopic versus surgical treatment of bile duct calculi in patients with gallbladder in situ. *Br J Surg* 1995; 82: 1516-1521
16. Kelly TR. Gallstone pancreatitis: the timing of surgery. *Surgery* 1980; 88: 345-349
17. Osborne DH, Imrie CW, Carter DC. Biliary surgery in the same admission for gallstone-associated acute pancreatitis. *Br J Surg* 1981; 68: 758-761



18. Burch JM, Filiciano DV, Mattox KL, Jordan GL. Gallstone pancreatitis: the question of time. *Arch Surg* 1990; 125: 853-860
19. de Virgilio C, Verbin C, Chang L, Linder S, Stabile BE, Klein S. Gallstone pancreatitis: the role of preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Arch Surg* 1994; 129: 909-913
20. Rijna H, Borgstein PJ, Meuwissen SGM, de Brauw LM, Wildenborg NP, Cuesta MA. Selective preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in laparoscopic biliary surgery. *Br J Surg* 1995, 82: 1130-1133
21. Chang L, Lo S, Stabile BE, Lewis RJ, Toosie K, de Virgilio C. Preoperative versus postoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in mild to moderate gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 2000; 231: 82-87
22. Bergman JJGHM, Rauws EAJ, Fockens P, van Berkel A, Bossuyt PMM, Tijssen JGP, Tytgat GNJ, Huibregtse K. Randomised trial of endoscopic balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones. *Lancet* 1992; 349: 1124-1129.

**MEDICAMENTEUZE BEHANDELING EN PROFYLAXE**

Autodigestie van het pancreas door geactiveerde proteolytische enzymen wordt beschouwd als het conventionele mechanisme waardoor acute pancreatitis ontstaat. Veel onderzoek is dan ook verricht naar het effect van middelen die de secretie van pancreasenzymen remmen dan wel middelen met antiprotease-activiteit om proteolytische enzymen te remmen.

Somatostatine en het langwerkende synthetische analogon octreotide zijn beide stoffen die de exocriene pancreassecretie krachtig remmen. Het effect van deze middelen is dan ook uitvoerig onderzocht in vele klinische studies bij patiënten met acute pancreatitis. Twee meta-analyses laten zien dat toedienen van somatostatine dan wel octreotide bij acute pancreatitis géén invloed heeft op het beloop van acute pancreatitis qua duur en ernst, en géén reductie geeft van locale en systemische complicaties (1,2). Een trend ter faveure van lagere mortaliteit in de octreotide/somatostatine behandelde groep kon recentelijk niet worden bevestigd (3). Uhl et al. verrichtten een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (3) bij 302 patiënten met acute pancreatitis en toonden eenduidig aan dat octreotide noch in lage doses (3 dd 100 µg, 7 dagen) noch in hogere doses (3 dd 200 µg, 7 dagen) een effect heeft op ziektebeloop en ziekte duur, complicaties en mortaliteit (Tabel 4).

Tabel 4

	Placebo	Octreotide 100 µg tid	Octreotide 200 µg tid
Acute pancreatitis	N = 103	N = 98	N = 101
Ranson-score	3	3	3
Mortaliteit	16%	15%	12%
Complicaties	71%	76%	72%
Duur pijn (dagen)	6	6	7
Opname duur (dagen)	21	21	21

Uhl et al, Gut 1999

Ook wanneer patiënten worden gestratificeerd naar het beloop van de acute pancreatitis (ernstig, mild) is er geen voordeel ten gunste van behandeling met octreotide of somatostatine in de als "ernstig" gekenmerkte groep. Anders dan bij de behandeling van een eenmaal ontstane acute pancreatitis is somatostatine wél effectief bij de **preventie** van acute pancreatitis ná ERCP (4).

De proteaseremmer gabexaatmesilaat is eveneens effectief bij de **preventie** van acute pancreatitis (4). Maar bij de **behandeling** van een eenmaal ontstane acute pancreatitis heeft gabexaatmesilaat géén voordelen t.o.v. placebo wat betreft beloop van de acute pancreatitis en mortaliteit (1). Wat betreft het optreden van complicaties was het percentage patiënten met complicaties t.g.v. acute pancreatitis significant lager in de behandelde groep (gabexaatmesilaat) t.o.v. placebo: 35% versus



47%. Gezien het feit dat gabexaat niet geregistreerd is als geneesmiddel is het niet toepasbaar in de praktijk.

Bij de progressie van acute pancreatitis spelen activatie van neutrofiële granulocyten en een systemische ontstekingsreactie een belangrijke rol. Diverse pro-inflammatoire cytokines zoals interleukine (IL)-1B, IL-6, IL-8, TNF α en PAF en anti-inflammatoire cytokines zoals IL-2 en IL-10 spelen een rol bij de systemische ontstekingsreactie en het ontstaan van multiorgaanfalen.

Johnson et al. (5) onderzochten in een grote RCT multicenter studie het effect van lexipafant, een antagonist van PAF (platelet activating factor) bij ernstige acute pancreatitis. Lexipafant had géén effect op het optreden van locale complicaties, orgaanfalen en mortaliteit.

Wat betreft het toedienen van anti-inflammatoire cytokines komt naar voren dat interleukine-10, intraveneus toegediend voorafgaand aan een therapeutische ERCP, het optreden van post ERCP pancreatitis significant doet afnemen, 24% naar 9% (6).

Zowel proteaseremmers als ontstekingsremmers lijken effectief wanneer het gaat om de preventie van pancreatitis, dus als profylaxe toegediend aan patiënten met risico op het ontstaan van acute pancreatitis, bijvoorbeeld bij het ondergaan van een ERCP.

Bepaalde handelingen tijdens ERCP zoals manometrie van de sfincter van Oddi en papillotomie verhogen de kans op acute pancreatitis aanzienlijk. Op grond van de huidige studies lijkt profylaxe van acute pancreatitis bij hoogrisico patiënten zinvol. Van zowel somatostatine als gabexaat is het effect aangetoond, van octreotide niet.

Aanbeveling

Secretieremmers en antiproteasen hebben géén plaats bij de behandeling van acute pancreatitis. De waarde van het toedienen van ontstekingsremmers is nog onvoldoende onderzocht. Er lijkt wél plaats te zijn voor secretieremmers of antiproteasen bij de profylaxe van acute pancreatitis bij hoogrisico patiënten voor ERCP. Dit is in Nederland echter geen algemene praktijk.

REFERENTIES

1. Andriulli A, Leandro G, Clemente R, Festa V, Caruso N, Annese V, Lezzi G, Lichino E, Bruno F, Perri F. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:237-245 **Bewijskracht A1**
2. Greenberg R, Haddad R, Kashtan H, Kaplan O. Review articles. The effects of somatostatin and octreotide on experimental and human acute pancreatitis. *J Lab Clin Med* 2000;135:112-121 **Bewijskracht A1**





3. Uhl W, Büchler MW, Malfertheiner P, Beger HG, Adler G, Gaus W. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut* 1999;45:97-104
Bewijskracht A2
4. Andriulli A, Leandro G, Niro G, Mangia A, Festa V, Gambassi G, Villani MR, Facciorusso D, Conoscitore P, Spirito F, De Malo G. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2000;51:1-7
Bewijskracht A1
5. Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, McMahon MJ, Neoptolemos JP, McKay C, Toh SKC, Skaife P, Leeder PC, Wilson P, Larvin M, Curtis LD. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut* 2001;48:62-69
Bewijskracht A1
6. Deviere J, Le Moine O, Van Laethem JL, Eisendrath P, Ghilain A, Severs N, Cohard M. Interleukin 10 reduces the incidence of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2001;120:498-505
Bewijskracht A2



Toepassing van ANTIBIOTICA BIJ ACUTE PANCREATITIS

Milde acute pancreatitis

Profylactische toepassing van antibiotica heeft geen plaats in de behandeling van milde acute pancreatitis daar de uitkomst en incidentie van infectieuze complicaties niet worden beïnvloed (1).

Ernstige acute pancreatitis

Vooraf bij uitgebreide pancreasnecrose treedt vaak infectie van de necrose op met een verdrievoudiging van de kans op overlijden (gemiddeld 40%) (1). De verwekkers zijn meestal afkomstig uit de darm.

Wetenschappelijke onderbouwing profylactische toepassing van antibiotica

De profylactische toepassing van antibiotica bij de behandeling van ernstige acute necrotiserende pancreatitis berust op de hypothese dat door het voorkomen van geïnfecteerde necrose de morbiditeit en mortaliteit bij ernstige acute pancreatitis afneemt.

In de studie van Pederzoli et al. werden 74 geselecteerde patiënten met necrotiserende pancreatitis gerandomiseerd tussen profylactische behandeling met imipenem of geen behandeling (2). De studie heeft belangrijke methodologische tekortkomingen door selectiebias [de toewijzing van behandeling is niet geblindeerd (casual number table)], performance en detectie bias [behandelaar is niet geblindeerd] en exclusion bias [uitvallers niet beschreven] wat leidt tot overschatting van het effect. De behandelde groep had een lager aantal septische episoden van niet-pancreatische oorsprong [absolute risicoreductie (ARR) -0.39 ; 95% betrouwbaarheidsinterval (confidence interval, CI), $-0.54 - -0.14$]. Deze klinische toestand was gebaseerd op specifieke (laboratorium)parameters en niet op kweekresultaten van bloed. Het optreden van multiorgaanfalen, de noodzaak tot chirurgie en de mortaliteit namen door profylaxe niet af. De mortaliteit in deze studie was vooral gerelateerd aan de heilkundige behandeling.

In de studie van Delcenserie et al. werden 23 opeenvolgende patiënten met ernstige acute alcoholische pancreatitis gerandomiseerd tussen profylactische behandeling met ceftazidime, amikacine en metronidazol of geen behandeling (3). Ook deze studie heeft belangrijke methodologische tekortkomingen: blinding voor toewijzing van de behandeling is niet beschreven, de onderzoekspopulatie betreft patiënten met en zonder necrotiserende pancreatitis, of de onderzoeksgroepen onderling vergelijkbaar zijn wat betreft pancreasnecrose is onbekend,



de behandelaar is niet geblindeerd en uitvallers worden niet beschreven. Het is onduidelijk hoe vaak naar geïnfecteerde necrose gezocht werd in beide groepen. In de behandelde groep kwamen geen septische episoden voor. Deze klinische diagnose was gebaseerd op kweekresultaten van bloed of pancreaspunctaten. Bij vier patiënten in de controlegroep werd geïnfecteerde pancreasnecrose vastgesteld [ARR -0.33; 95% CI, -0.60 - -0.06]. Het optreden van multiorgaanfalen en mortaliteit namen door profylaxe niet af.

Door Sainio et al. werden 60 opeenvolgende patiënten met ernstige acute necrotiserende, alcoholische pancreatitis gerandomiseerd tussen profylactische behandeling met cefuroxime of geen antibiotica (4). Echter 23 van de 30 controlepatiënten krijgen 6.1 (2 – 16) dagen na opname antibiotica toegediend [contaminatie bias]. Een verdere methodologische beperking is het ontbreken van blinding van de behandelaar [performance en detection bias]. In de behandelde groep kwamen minder infecties voor; wanneer urineweginfecties (definitie?) uit de analyse werden weggelaten, was er geen verschil. De noodzaak tot chirurgie nam door profylaxe niet af. In de behandelde groep was de mortaliteit significant lager [ARR -0.20; 95% CI, -0.36 - -0.04].

In de studie van Schwarz et al. werden 26 (opeenvolgende?) patiënten met acute necrotiserende pancreatitis gerandomiseerd voor wel of geen profylaxe (5). Geïnfecteerde pancreasnecrose werd voor randomisatie met behulp van punctie uitgesloten. De randomisatiemethode en blinding voor toewijzing werden niet beschreven. De behandelaar was niet geblindeerd voor de toegepaste behandeling. Met behulp van puncties op gezette tijdstippen werd het optreden van infectie van pancreasnecrose gevolgd. Het optreden van geïnfecteerde necrose, evenals de tijd tot het ontstaan daarvan, het optreden van sepsis (klinische criteria) en mortaliteit waren niet verschillend van de controle groep.

In de studie van Luiten et al. werden 102 opeenvolgende patiënten met acute ernstige pancreatitis (oude Balthazar classificatie: necrose niet beschreven) gerandomiseerd tussen darmdecontaminatie en systemische antibioticatherapie en geen behandeling (6). De behandelaar was niet geblindeerd voor de toegepaste behandeling. In de behandelde groep werd minder vaak geïnfecteerde necrose vastgesteld [ARR -0.20; 95% CI, -0.37 - -0.03]. Behandeling had geen invloed op het aantal chirurgische ingrepen en overlijden.

De studie van Isenmann et al. is de eerste placebo-gecontroleerde studie waar 114 opeenvolgende patiënten met verwachte ernstige acute pancreatitis werden gerandomiseerd tussen profylactische behandeling met ciprofloxacin en metronidazol of placebo [7]. Bij klinische verslechtering of sterke verdenking van geïnfecteerde necrose werd de studiemedicatie afgebroken en gestart met open antimicrobiële behandeling. Zesenzeventig patiënten hadden een necrotiserende



pancreatitis. Bij 15 van 41 patiënten (36%) met necrotiserende pancreatitis uit de verumgroep werd de studiemedicatie afgebroken na mediaan 14 (uitersten 3–23) dagen; in de placebogroep was dit 20 van de 35 patiënten (67%) na mediaan 9 (2–19) dagen. In de patiënten met necrotiserende pancreatitis was geen verschil in het optreden van geïnfecteerde pancreasnecrose of peripancreatische infecties, de noodzaak tot chirurgische behandeling, en overlijden. Resistentie tegen ciprofloxacin kwam vaker voor bij de isolaten uit de verumgroep [ARR 0.57; 95% CI, 0.34 - 0.79]. Methodologische beperkingen van deze studie waardoor een mogelijk gunstig effect kan worden onderschat, zijn: 1) het geringe aantal patiënten door het voortijdig afbreken van de studie waardoor de vooropgestelde sample size van 100 patiënten in iedere arm niet werd gehaald, en 2) het grote aantal patiënten uit de verum- en placebogroep dat naar open behandeling overging (contaminatiebias).

Conclusie

Het is aannemelijk dat profylactische behandeling met breedspectrum antibiotica van ernstige acute necrotiserende pancreatitis geïnfecteerde necrose niet voorkomt (5,7) (**niveau 2**).

Er zijn aanwijzingen dat profylactische behandeling van ernstige acute necrotiserende pancreatitis met een breedspectrum antibioticum het optreden van extrapancreatische infecties en mortaliteit vermindert (**niveau 2**).

Deze conclusie, zoals geformuleerd in verschillende meta-analyses (8-11), berust op gerandomiseerde klinische studies van matige kwaliteit met onderling sterk uiteenlopende onderzoekspopulaties, onvoldoende beschreven randomisatiemethoden, ontbrekende blindering van behandelaar en effectbeoordelaar voor de interventie en verschillende uitkomstmaten (2-4). In deze meta-analyses werd de studie van Isenmann niet opgenomen.

Overige overwegingen

De profylactische toepassing van antibiotica vermindert de kans op infectie van de pancreasnecrose en het aantal chirurgische interventies niet. Wel ziet men een verschuiving van overwegend Gramnegatieve (darm)flora naar Grampositieve micro-organismen en gisten. In een prospectief cohortonderzoek trad bij 33 van 103 opeenvolgende patiënten (32%) een infectie van de pancreasnecrose op tijdens of na profylactische behandeling met imipenem (12); bij 7 patiënten (22%) met microorganismen resistent voor de toegepaste profylaxe, bij acht patiënten (24%) werd *Candida* species uit de pancreasnecrose gekweekt. Dit aspect van de profylactische toepassing is onvoldoende onderzocht (13).



De gevonden reductie in mortaliteit in de meta-analyses berust op het voorkómen, dan wel op de vroege behandeling van lijngerelateerde sepsis.

Aanbevelingen

- De waarde van de profylactische toepassing van antibiotica bij de behandeling van ernstige acute pancreatitis is onvoldoende onderbouwd om dit beleid te verheffen tot “standard of care”; de profylactische toepassing van antibiotica vermindert de kans op infectie van de pancreasnecrose niet; de gevolgen van infectie van pancreasnecrose met (multi)resistente micro-organismen en/of gisten ondanks profylactische behandeling zijn onvoldoende onderzocht.
- Bij vermoeden van geïnfekteerde pancreasnecrose (op grond van klinische parameters en beeldvorming) dient een diagnostische punctie te worden verricht. In afwachting van het microbiologische onderzoek dient antimicrobiële therapie te worden aangevangen, rekening houdend met de gebruikelijke verwekkers van geïnfekteerde pancreasnecrose.

REFERENTIES

1. Anonymous. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. British Society of Gastroenterology. Gut 1998;42:S1-13
2. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. Surg Gynecol Obstet 1993;176:480-483 **Bewijskracht B**
3. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. Pancreas 1996;13:198-201 **Bewijskracht B**
4. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. Lancet 1995;346:663-667 **Bewijskracht B**
5. Schwarz M, Isenmann R, Meyer H, Beger HG. [Antibiotic use in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study]. Dtsch Med Wochenschr 1997;122:356-361 **Bewijskracht B**
6. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. Ann Surg 1995;222:57-65 **Bewijskracht B**
7. Isenmann R, Rünzi M, Martina Kron, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. Gastroenterol 2004;126:997-1004 **Bewijskracht A2**



8. Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: A meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 1998;2:496-503
9. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001;22:28-31
10. Bosscha K, Vos A, Visser MR, et al. [Reduced risk of complications associated with severe acute (necrotizing) pancreatitis by administration of antibiotics; results from a literature review]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1982-1985
11. Villatoro E, Larvin M, Bassi C. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 3, 2004.
12. Gloor B, Muller CA, Worni M, et al. Pancreatic infection in severe pancreatitis: the role of fungus and multiresistant organisms. *Arch Surg* 2001;136:592-596 **Bewijskracht B**
13. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54:1-9



CHIRURGISCHE BEHANDELING VAN ACUTE PANCREATITIS

Inleiding

Verreweg het merendeel van de patiënten met acute pancreatitis komt niet toe aan enige vorm van interventie anders dan ERCP met papillotomie. Onder interventie wordt niet alleen operatie verstaan, maar ook echografie- of CT-scan- geleide punctie en drainage van een abces. Dit lage percentage leidt er toe dat velen te weinig ervaring hebben met de operatieve behandeling; de ervaring is echter meestal toch zo indrukwekkend dat de ernstige vorm van pancreatitis algemeen gevreesd wordt. De keuze voor een behandelingsstrategie wordt veelal gedicteerd door gewoonte en heeft men eenmaal de keuze gemaakt dan is de neiging om te veranderen gering. Dit heeft ertoe geleid dat er in de literatuur nagenoeg geen vergelijkend onderzoek is gepubliceerd.

Meerdere West-Europese landen en Amerika hebben richtlijnen opgesteld en het is opvallend dat in geen van deze richtlijnen een gedetailleerd advies over de operatieve strategie is opgenomen. Toouli en coauteurs zijn de eersten geweest die in hun 'working party report', opgesteld door vooraanstaande auteurs uit meerdere landen, zich hebben willen uitspreken over de huidige stand van inzicht over chirurgische behandeling.

Indicaties voor operatie

Er zijn vier indicaties voor interventie bij acute necrotiserende pancreatitis:

1. Geïnfecteerde intra- of peripancreatische necrose;
2. Onvoldoende reactie (noodzaak tot beademing en circulatoire medicamenteuze ondersteuning) op conservatieve therapie;
3. Acute bloeding;
4. Pancreasabces.

Ad 1: Dit is de operatie-indicatie die het minst ter discussie staat. Het is ogenschijnlijk simpel om vast te stellen of er sprake is van infectie van de necrose. De aanbevolen percutane aspiratie is echter in de praktijk aanzienlijk ingewikkelder dan in de literatuur wordt aangegeven. Het is lang niet altijd duidelijk waar de mogelijke geïnfecteerde haard zich bevindt (intra- of peripancreatisch) en bovendien kan er een infectie geïntroduceerd worden door de punctie. De specificiteit en sensitiviteit zijn niet bekend, vooral omdat necrose zich nogal eens rondom het pancreas bevindt en moeilijk exact te lokaliseren is. Hierdoor kan een punctie "fout negatief" uitvallen. Het advies om regelmatig te punteren is begrijpelijk, dit vereist echter een continue beschikbaarheid van



interventieradiologen met veel ervaring met het verrichten van dergelijk onderzoek. In veel ziekenhuizen is dit niet voorhanden. Dit leidt er dan ook toe dat velen de chirurgische interventie uitvoeren op verdenking van infectie van de necrose en in de praktijk komt het er dan op neer dat (Ad 2:) De operatie verricht wordt indien er onvoldoende verbetering is op maximale therapie, of indien er ondanks maximale therapie een plotselinge achteruitgang van de toestand van de patiënt optreedt met ontwikkeling van sepsis.

Ad 3: Dit is een gevreesde complicatie die niet vaak voorkomt en zich vooral manifesteert na eerdere interventie. Indien er sprake is van een arteriële bloeding dan is embolisatie van de bloedende arterie de optie van eerste keuze, afhankelijk van het stroomgebied: een linkszijdige bloeding kan succesvol worden behandeld door embolisatie van de a. lienalis, terwijl een rechtszijdige bloeding veel moeilijker te controleren is door de rijke vascularisatie van de pancreaskop uit het stroomgebied van zowel de truncus coeliacus (a. gastroduodenalis, pancreaticoduodenalis cent. sup en post. sup) als de a.mesenterica superior (a. pancr. duod ant. inf en post. inf.)

Ad 4: Het onderscheid tussen een pancreasabces en een holte met geïnfecteerde necrose en pus is niet eenvoudig. Indien er sprake is van een “zuiver” abces dan kan percutane punctie met drainage tot de oplossing van het probleem leiden. Indien de CT-scan in het veronderstelde abces verschillende densiteiten toont, dan is het hoogstwaarschijnlijk dat er sprake is van abces met necrose en onder deze omstandigheden is operatief uitruimen van de holte en drainage de aangewezen behandeling. Dit kan niet door middel van percutane drainage worden bewerkstelligd. Vooral indien er sprake is van meerdere collecties kan percutane punctie als drainage de eerste stap in de behandeling zijn. Zo kan tevens worden beoordeeld welke van de abcessen/vochtcollecties vooral bijdraagt aan de ernst van de ziekte, welke geïnfecteerd is en welke het belangrijkste doel van een eventueel meer invasieve behandeling moet zijn.

Pathofysiologie.

Op enig moment in het beloop van acute necrotiserende pancreatitis treedt infectie van de necrose op. Waarschijnlijk begint het proces met bacteriële overgroei in de dunne darm, gevolgd door bacteriële translocatie en infectie van lymfeklieren en alvleesklier. Velen veronderstellen dat bacteriën uit het colon de infectie veroorzaken, dierexperimenteel onderzoek laat echter zien dat verhoogde doorlaatbaarheid van duodenum en jejunum ook kan leiden tot translocatie, infectie van lymfeklieren en pancreas. Het exacte mechanisme en de route van infectie zijn bij de mens goeddeels onbekend.

**Chirurgische behandelingsmogelijkheden.**

Verschillende behandelingsconcepten zijn in de afgelopen decennia beschreven, bij alle speelt het verwijderen van de necrose een centrale rol:

- necrosectomie en open buikbehandeling; met relaparotomie afhankelijk van de klinische situatie;
- necrosectomie en tamponneren met gazen;
- necrosectomie en gesloten buikspoeling;
- minimaal invasieve necrosectomie met behulp van laparoscopisch instrumentarium of via kleine incisies; echografie- of CT-scan geleid, om de plaats van de incisies te bepalen.

Preoperatieve analyse.

Naast de volledige inventarisatie van risicofactoren, dient een CT-scan met intraveneus en zo mogelijk oraal contrast te worden verricht (zie: Radiodiagnostiek). Dit onderzoek dient om te kunnen kiezen voor een percutane drainage of operatie. In geval van operatie kan de CT-scan bepalend zijn voor de te kiezen plaats van de incisie.

Resultaten van chirurgische behandeling.

In onderstaande tabel worden de resultaten van de drie meest gangbare behandelingen, necrosectomie met open buik behandeling, necrosectomie met gesloten spoeling en minimaal invasieve chirurgische benadering weergegeven.

Tabel 5. Globaal overzicht van de behandelingsresultaten van de verschillende operatieve strategieën. NB: het betreft geen resultaten van vergelijkend onderzoek

<i>pancreatitis: operatieve behandeling.</i>					
<i>Gegevens uit de literatuur (resultaten in percentages).</i>					
Behandeling:	Sterfte:	Reoperatie:	Fistelvorming:	Bloedingen:	Necrose van de dikke darm
Open	27	66	20	21	18
Gesloten	15	35	8	9	2
Minimaal invasief	13	63	22	19	?

De resultaten in percentages weergegeven suggereren dat de minimaal invasieve behandeling de “beste” is. En de necrosectomie met open buik behandeling de “slechtste”. Het is echter goed te bedenken dat het gegevens betreft uit niet-vergelijkend, laat staan gerandomiseerd, onderzoek met een sterke selectiebias, omdat de ziekste patiënten in de “open buik”-groep terechtkomen, **(niveau 3 en 4)**. Over necrosectomie gevolgd door open buik behandeling zijn verreweg de meeste publicaties verschenen, 22 in de afgelopen jaren, waarin 724 patiënten uit vele centra in de



wereld worden beschreven (1-18). De resultaten van necrosectomie en gesloten buikspoeling worden beschreven in 10 recente publicaties, 271 patiënten (1,6,19-26). Het merendeel van deze publicaties is afkomstig uit drie centra, die allen hetzelfde behandelingsconcept hanteren. De necrosectomie via minimale invasieve benadering is nog maar op zeer kleine schaal beschreven (28-32) en verkeert eigenlijk nog in een experimenteel stadium. Het is zeker niet uitgesloten dat hiervoor, gelet op het experimentele karakter, de “relatief goede” patiënten zijn geselecteerd. Er zijn weinig prospectieve studies en geen gerandomiseerde trials om richting te geven aan de chirurgische behandeling. Alle hierboven aangehaalde publicaties zijn beschrijvende studies, (niveau 4).

Tabel 6. Karakter en aantal van de studies die in de afgelopen jaren zijn verschenen over de chirurgische behandeling van acute pancreatitis. Vooral voor de gesloten behandeling geldt dat de studies afkomstig zijn uit een zeer beperkt aantal klinieken of “chirurgische scholen”

<i>pancreatitis: Operatieve behandeling.</i>			
<i>Vergelijking van publicaties:</i>			
Behandeling:	Aantal patiënten (n publ):	Retrospectief:	Prospectief:
Open	724 (22)	10	12 (1 RCT)
Gesloten	271 (9; 4 operatieve eenheden; 3 scholen)	3	6
Minimaal invasief	34 (4)	-	4

Van alle geciteerde onderzoeken zijn er wat betreft de open buik behandeling 10 retrospectief en 12 prospectief; wat betreft de necrosectomie en gesloten spoeling drie retrospectief en zes prospectief; alle vier de studies over minimaal invasieve behandeling zijn prospectief van opzet. (zie tabel 6)

De interpretatie van de resultaten is bemoeilijkt omdat de populatie lang niet altijd zeer duidelijk omschreven is, de klinische presentatie verre van uniform is, “een techniek” wordt beschreven en bovendien omdat voor de beschreven patiënten waarschijnlijk niet alle drie de opties beschikbaar zullen zijn geweest.

Ook in Nederland is geen consensus over de voorkeurstrategie, zoals bleek uit een recent uitgevoerde enquête onder Nederlandse chirurgen (33). In een recent overzichtsartikel waarin een zgn. “systemic review” wordt gepresenteerd, wordt dan ook geconcludeerd dat de huidige chirurgische behandelingsstrategieën vooral gebaseerd zijn op persoonlijke ervaring en dat gerandomiseerde studies node worden gemist (34).

Zie BIJLAGE 9.



Samenvatting

De necrosectomie/open buik-behandeling is verreweg de meest toegepaste strategie; veel meer in ieder geval dan de necrosectomie/gesloten-spoelsysteem strategie. De suggestie dat de mortaliteit en morbiditeit hoger zijn bij de eerste strategie wordt vertroebeld door selectiebias. In de literatuur is eigenlijk geen niveau 1 of niveau 2 bewijs voorhanden. Ook in de recent gepubliceerde Engelse richtlijn van pancreatitis en in een recente review aangaande chirurgische therapie wordt aangegeven dat de keuze van operatietechniek voor necrosectomie vooral bepaald moet worden door de lokale aanwezige expertise. (35,36). De studies die gepubliceerd zijn, zijn veelal afkomstig uit "expertcentra". In de Engelse richtlijnen voor behandeling wordt met klem geadviseerd om patiënten te verwijzen naar expertcentra. Dit zijn centra met:

- Intensive care faciliteiten,
- ervaren HPB chirurgen, die 24 uur per dag beschikbaar zijn voor de beoordeling en behandeling van deze patiënten
- interventieradiologen, die ervaren zijn met het uitvoeren van puncties en drainage van het retroperitoneum c.q. het pancreas,
- ervaren gastro-enterologen/endoscopisten, die 24 uur per dag beschikbaar zijn voor het verrichten van ERCP en papillotomie.

REFERENTIES

1. Bosscha K, Hulstaert PF, Hennipman A, Visser MR, Gooszen HG, van Vroonhoven TJ, Werken C. Fulminant acute pancreatitis and infected necrosis: results of open management of the abdomen and "planned" reoperations. *J Am Coll Surg* 1998;187:255-262
2. Bradley EL, III. Operative management of acute pancreatitis: ventral open packing. *Hepatogastroenterology* 1991;38:134-138
3. Mier J, Luque-de León E, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997;173:71-75
4. Kriwanek S, Gschwantler M, Beckerhinn P, Armbruster C, Roka R. Complications after surgery for necrotizing pancreatitis: risk factors and prognosis. *Eur J Surg* 1999;165:952-957
5. van Minnen L, Besselink M, Bosscha K, Gooszen HG. Surgical treatment of acute pancreatitis in a specialized pancreatitis referral centre - a 70 months retrospective study. *H.P.B.* 2001;3:49 (Abstract)
6. Ala-Kokko TI, Tieranta N, Syrjälä H. Determinants of ICU mortality in necrotizing pancreatitis: the influence of *Staphylococcus epidermidis*. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:853-857
7. Ashley SW, Perez A, Pierce EA, Brooks DC, Moore FD, Jr., Whang EE, Banks PA et al. Necrotizing pancreatitis: contemporary analysis of 99 consecutive cases. *Ann Surg* 2001;234:572-579



8. Soran A, Chelluri L, Lee KKW, Tisherman SA. Outcome and quality of life of patients with acute pancreatitis requiring intensive care. *J Surg Res* 2000;91:94
9. Grewe M, Tsiotos GG, Luque de-Leon E, Sarr MG. Fungal infection in acute necrotizing pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1999;188 :408-414
10. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26:1793-1800
11. Oleynikov D, Cook C, Sellers B, Mone MC, Barton R. Decreased mortality from necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1998;176:648-653
12. Gentile AT, Feliciano PD, Mullins RJ, Crass RA, Eidemiller LR, Sheppard BC. The utility of polyglycolic acid mesh for abdominal access in patients with necrotizing pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1998;186:313-318
13. Gambiez LP, Denimal FA, Porte HL, Saudemont A, Chambon J-PM, Quandalle PA. Retroperitoneal approach and endoscopic management of peripancreatic necrosis collections. *Arch Surg* 1998;133:66-72
14. Tsiotos GG, Luque-de León E, Söreide JA, Bannon MP, Zietlow SP, Baerga-Varela Y, Sarr MG. Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a zipper technique. *Am J Surg* 1998;175:91-98
15. Tsiotos GG, Smith CD, Sarr MG. Incidence and management of pancreatic and enteric fistulas after surgical management of severe necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 1995;130:48-52
16. Bradley EL, Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1991;161:19-25
17. Garcia-Sabrido JL, Tallado JM, Christou NV, Polo JR, Valdecantos E. Treatment of severe intra-abdominal sepsis and/or necrotic foci by an 'open-abdomen' approach. *Arch Surg* 1988;123:152-156
18. Beger HG, Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999;79:783-800
19. Beger HG, Buchler M, Bittner R, Block S, Nevalainen T, Roscher R. Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1988;75:207-212
20. Beger HG. Operative management of necrotizing pancreatitis--necrosectomy and continuous closed postoperative lavage of the lesser sac. *Hepatogastroenterology* 1991;38:129-133
21. Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, Mostafavi A, McGrath D, Warshaw AL. Debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1998;228:676-684
22. De Waele JJ, Hesse UJ, Pattyn P, Decruyenaere J, de Hemptinne B. Postoperative lavage and on demand surgical intervention in the treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Acta Chir Belg* 2000;100:16-20
23. Gloor B, Muller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Buchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:975-979



24. Farkas G, Márton J, Mándi Y, Szederkényi E, Balogh Á. Progress in the management and treatment of infected pancreatic necrosis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998;228:31-37
25. Rau B, Pralle U, Uhl W, Schoenberg MH, Beger HG. Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1995;181:279-288
26. Fagniez PL, Rotman N, Kracht M. Direct retroperitoneal approach to necrosis in severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989;76:264-267
27. Carter CR, McKay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg* 2000;232:175-180
28. Villazon A. Retroperitoneal drainage in the management of the septic phase of severe acute pancreatitis. *World J Surg* 1991;15:408-409
29. Van Vyve EL, Reynaert MS, Lengele BG, Pringot JT, Otte JB, Kestens PJ. Retroperitoneal laparostomy: a surgical treatment of pancreatic abscesses after an acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 1992;111 :369-375
30. Castellanos G, Pinero A, Serrano A, Parrilla P. Infected pancreatic necrosis: translumbar approach and management with retroperitoneoscopy. *Arch Surg* 2002;137:1060-1063
31. Bosscha K, Reijnders K, Jacobs MH, Post MWM, Algra A, van der Werken C. Quality of life after severe bacterial peritonitis and infected necrotizing pancreatitis treated with open management of the abdomen and planned re-operations. *Crit Care Med* 2001;29:1539-1543
32. Fenton-Lee D, Imrie CW. Pancreatic necrosis: assesment of outcome related to quality of life and cost of management. *Br J Surg* 1993;80:1579-1582
33. van Walraven LA, Lange JF. De behandelingsstrategieën bij acute pancreatitis in de Nederlandse heekunde: is er consensus? *Ned Tijdschr Heelk* 2002;11:6-10
34. Nieuwenhuijs VB, Besselink MGH, van Minnen LP, Gooszen HG. Surgical management of acute pancreatitis: a 13 years experience and a systematic review. *Sc J Gastroenterol* 2003 (in press).
35. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54 suppl 3:S1-9
36. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Buchler MW Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care *Gut* 2005; 54:426-436.



VOEDING bij acute pancreatitis

Lange tijd is het concept om het pancreas rust te geven leidraad geweest bij het voedingsbeleid van patiënten met een acute pancreatitis. Op grond hiervan werd parenterale voeding verkozen boven enterale of orale voeding. Vaak werd (te) lang gewacht met het starten van kunstvoeding vanwege het feit dat de voeding parenteraal moest worden toegediend en dat ten onrechte werd ingeschat dat de acute pancreatitis een mild beloop zou kennen. Er zijn in de literatuur echter géén aanwijzingen gevonden dat enteraal voeden het beloop van een acute pancreatitis ongunstig beïnvloedt.

Bij patiënten met een mild verlopende acute pancreatitis kan worden afgewacht en hoeft kunstvoeding niet te worden gestart omdat meestal binnen enkele dagen de orale voeding kan worden hervat.

Echter, het is van belang om bij patiënten met een verwacht ernstig beloop van de acute pancreatitis wél tijdig te starten met kunstvoeding. Op grond van de momenteel beschikbare literatuur gaat de voorkeur uit naar enterale voeding (1-8). Uit een zestal gerandomiseerde gecontroleerde studies (2-7) waarbij parenterale voeding met enterale voeding is vergeleken, blijkt er duidelijk voorkeur voor enteraal voeden omdat er bij parenteraal voeden méér infecties optreden en de ziekenhuisopname aanzienlijk langer is. Er was geen significant verschil in niet-infectieuze complicaties en mortaliteit. Mogelijk helpt enteraal voeden om de barrière functie van de darm te handhaven en wordt het risico op systemische infecties die ontstaan vanuit de darm, beperkt. In de praktijk is het niet altijd mogelijk om volledig enteraal te voeden, omdat een patiënt voeding niet verdraagt, er darmparalyse of atonie is en een sonde tot in duodenum of jejunum dient te worden ingebracht. Het advies luidt om te starten met enterale voeding en de benodigde calorieën en nutriënten eventueel parenteraal aan te vullen. In een recente studie werd intragastrisch met intrajejunaal voeden vergeleken (9). Intragastrisch voeden werd goed verdragen en gaf niet méér complicaties dan intrajejunaal voeden. Door het kleine aantal patiënten en een selectie van patiënten (personen met darm-paralyse en ileus werden uitgesloten) is er vooralsnog onvoldoende bewijs dat intragastrisch voeden even effectief en veilig is als intrajejunaal voeden. Er is géén indicatie voor het geven van elementaire voeding boven standaard sondevoeding. Een beperkte hoeveelheid intraluminale pancreasenzymen is al voldoende voor de vertering van o.a. geëmulgeerde vetten. Bovendien geeft elementaire voeding door de hoge osmolaliteit méér kans op diarree.

Aanbevelingen



- **Patiënten met een (verwacht) ernstig beloop van de acute pancreatitis behoeven al in een vroege fase voedingsondersteuning, dit in tegenstelling tot patiënten met een mild beloop van de acute pancreatitis (niveau 2).**
 - **De route van voeden is afhankelijk van de conditie van de patiënt, maar voeden geschiedt bij voorkeur enteraal (dan wel gecombineerd enteraal + parenteraal) (niveau 2).**
 - **Er is geen aanpassing in de samenstelling van de voeding nodig (standaard enterale voeding), met voldoende calorie aanbod (niveau 3).**
-

REFERENTIES

1. Meier R, Beglinger C, Layer P, Gullo L, Keim V, Laugier R, Friess H, Schweitzer M, MacFie J. Espen guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002;21:173-183
2. McClave SA, Greene LM, Snider HL, Makk LJ, Cheadle WG, Owens NA et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:14-20
3. Windsor ACJ, Kanwar S, Li AGK, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, Welsh F, Guillou PJ, Reynolds JV. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998;42:431-435
4. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997;84:1665-1669
5. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 2002; 7:2255-62
6. Olah A, Pardavi G, Belagyi T, Nagy A, Issekutz A, Mohamed GE. Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with a lower complication rate. *Nutrition* 2002;18:259-62
7. Gupta R, Patel K, Calder PC, Yaqoob P, Primrose JN, Johnson CD. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3:406-13.
8. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004;328:1407 (pages 1-6, bmj.com)
9. Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, Imrie CW. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:432-439



BIJLAGEN

BIJLAGE 1

ZEKERE OORZAKEN VAN ACUTE PANCREATITIS

1. Mechanisch

A. Choledocholithiasis / Microlithiasis

Zeldzaam:

- B. Periampullaire / ampullaire obstructie b.v.
- C. Ductus pancreaticus obstructie b.v.
- D. Congenitale malformaties
- E. Trauma

2. Toxisch metabool

A. Alcohol

B. Medicatie

Zeldzaam:

- C. Hypertriglyceridaemie
- D. Hypercalcaemie
- E. Organophosphaten waaronder parathion
- F. Schorpioengif
- G. Methyleenchloride

3. Andere oorzaken

- A. Schade t.g.v. ischaemie, hypotensie, vasculitis (PAN, SLE), cholesterolembolieën, verbloedingsschok, langdurige extracorporele circulatie bij cardiochirurgie.
- B. Infecties: Viraal: CMV, coxsackievirus, bof, HIV. Bacterieel: tuberculose, atypische Mycobacteriën. Parasieten en fungi.
- C. Erfelijke pancreatitis
- D. Tropische pancreatitis
- E. Cystic fibrosis
- F. Post-ERCP pancreatitis
- G. Nierinsufficiëntie
- H. Peroperatieve toediening van calciumchloride

WAARSCHIJNLIJKE OORZAKEN

1. Mechanisch

- A. Sphincter van Oddi disfunctie
- B. Pancreas divisum

2. Andere oorzaken

Auto-immuunpancreatitis

MOGELIJKE NIEUWE OORZAKEN

CFTR mutaties in de afwezigheid van manifeste cystic fibrosis



BIJLAGE 2

Geneesmiddelen die acute pancreatitis kunnen veroorzaken.⁸

Zekere associatie	Waarschijnlijke associatie	Mogelijke associatie
Azathioprine/6-mercaptopurine Codeïne Didanosine(DDI) Isoniazide Metronidazol NatriumStibogluconaat Oestrogenen Sulfasalazine/Mesalazine Sulindac Valproïnezuur Vitamine D (intoxicatie)	Amiodarone Ampicilline Asparaginase Benzafibraat Cimetidine Hydrochloorthiazide Interferon alfa Methyldopa Nitrofurantoinen Pentamidine Procainamide Simvastatine Sulfonamiden Tetracycline	ACE remmers A-II antagonisten Beta blockers Carbamazepine Ceftriaxon Ciclosporine Cisplatin Chloorthalidon Clozapine Corticosteroiden Cytarabine Erythromycine Furosemide HIV protease remmers NSAID`s Octreotide Rifampicine Vinca-alkaloiden

⁸ Bron : BWM Spanier, Bruno MJ. Gastroenterology 2003;suppl 1:A268



BIJLAGE 3

Overige oorzaken van hyperamylasemie

Pancreas aandoeningen	pseudocyste, pancreas trauma en pancreascarcinoom.
andere abdominale aandoeningen	darmperforatie, een mesenteriaal infarct, darmobstructie, acute appendicitis, peritonitis, een aneurysma aortae abdominalis, een buitenbaarmoederlijke zwangerschap, een ovariumcyste, salpingitis en hepatitis
Extra abdominale aandoeningen	Speekselklierziektes, nierinsufficiëntie, ketoacidosis, pneumonie, hersentrauma, brandwonden, anorexia nervosa, boulaemia
Abnormaal amylase	Macroamylasemie, idiopathische familiale hyperamylasemie, toediening H(a)es

Overige oorzaken van hyperlipasemie

Andere pancreas aandoeningen	Pancreas carcinoom
Andere abdominale aandoeningen	Ulcus pepticum, acute cholecystitis extrahepatische galweg obstructie, lever aandoeningen, mesenteriaal infarct, darmperforatie , inflammatoir darmlijden
Extra abdominale aandoeningen	Diabetische ketoacidose, hyperlipoproteinemie, acute nierinsufficiëntie, botfracturen, crush syndroom, vet embolie
Abnormaal enzym	Familiaire hyperlipasemie



BIJLAGE 4

KLINISCHE CRITERIA ACUTE PANCREATITIS									
AUTEUR	AP N=	AP ERNSTIG (%)	TIJDSTIP METING	GRENS	SENS	SPEC	PPV	NPV	BEWIJS KRACHT
McMahon (6)	79	23%	opname		39	100	100	85	B
Mayer (7)	49	33	Na 48 uur		44	100	73	82	B
Wilson (8)	72	35	Opname		38	96	81	74	B
			Na 48uur		46	98			
Corfield (9)	435	26	opname		34	90	56	80	B
Larvin (10)	290	20	Na 48 uur		44	95	68	87	B
De Bernardinis (11)	47	30	Na 48 uur		71	64			B/C



BIJLAGE 5

RANSON SCORE BIJ ACUTE PANCREATITIS									
AUTEUR	AP N=	AP ERNSTIG N=	TIJDSTIP METING	GRENS	SENS	SPEC	PPV	NPV	BEWIJS KRACHT
Larvin (10)	290	59	NB	>2	75	68	37	91	A2
Dominquez (13)	182	28	tussen 2 u en 12 u	>2	76.9	70.3	39.6	92.4	A2
Wilson (8)	157	26	NB	>2	87	71	49	94	A2/B
Ranson (14)	200	25	NB	>2	96	92	63.2	99	B
Gross (15)	75	41	29 u	>2			80	68	B
Pitchumoni (16)	532	151	NB	>2	50.3	89	64.4	81.8	B
Bank (17)	75	27	NB	>2	74.1	70.8	58.8	82.9	B
Millat (18)	99	29	NB	>2	82.7	68.6	52.2	90.6	B
Lankisch (19)	231	93?	NB	>2	32		33	91	B
				>5	78		75	85	B

NB = niet bekend

GLASGOW SCORE BIJ ACUTE PANCREATITIS									
AUTEUR	AP N=	AP ERNSTIG N=	SCORE GE BRUIKT	GRENS	SENS	SPEC	PPV	NPV	BEWIJS KRACHT
Larvin (10)	290	59	Imrie	>2	61	89	59	90	A2
Corfield (9)	418	111	Imrie	>2	61	85	59.6	85.8	A2
Wilson (8)	157	26	Osborne	>2	71	88	66	91	A2/B
Dominguez (13)	182	28	Imrie	>2	84.6	77	40.7	96.7	A2/B
Lankisch (19)	231	93?		>3	78		45	85	B
Heath (22)	24	10	Imrie	>2	50	92	83	72	B/C
Gudgeon (23)	55	15	Imrie	>2	60	92.5	75	86	B/C
Blamey (24)	405	65		>2	56	83	39	91	B



BIJLAGE 6

APACHE-II SEVERITY OF DISEASE CLASSIFICATION SYSTEM									
PHYSIOLOGIC VARIABLE	HIGH ABNORMAL RANGE				LOW ABNORMAL RANGE				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
T (°C)	≥41	39-40.9	?	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
HR (/min)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Resp.Rate (/min)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
MAP	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Hct (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
WBC (x 10 ⁹ /l)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Serum Na (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Serum K (mmol/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum HCO ₃ (evt. veneus) mmol/L	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
S kreatinine ↑ (μmol/l)	>300	175-300	125-175		55-125		<55		
Oxygenation (mm Hg):									
- FIO ₂ ≥0.5 record only AaDo ₂	≥500	350-499	200-349		<200				
- FIO ₂ <0.5 record only PaO ₂					>70	61-70		55-60	<55
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
GlasgowComaScore									

(A) Totaal Acute Physiology Score (APS):

(B) Leeftijdspunten:	<44 jaar	0 punten
	45-54 jaar	2 punten
	55-64 jaar	3 punten
	65-74 jaar	5 punten
	>75 jaar	6 punten

(C) Punten chronische gezondheidsproblemen:

Als er voor deze opname reeds ernstig orgaanlijden bestond of als de patient al immuuncompromitteerd was, dan extra punten als volgt toekennen:

- voor een niet geopereerde patiënt of voor een acuut geopereerde patiënt: + 5 punten
- voor electief geopereerde patiënt: + 2 punten

Criteria voor orgaanlijden of immuuncompromitteerde status:

Lever: bewezen cirrhose + bewezen oesophagus varices

Cardiovasculair:

angina pectoris klasse IV (New York heart association)

Renaal:

Chronische intermitterende hemodialyse of CAPD

Respiratoir

ernstig CARA-lijden (zo ernstig dat patiënt niet tot traplopen in staat is) of (gedocumenteerde) chronische hypoxie, secundaire polycythemie, ernstige pulmonale hypertensie of beademings-afhankelijkheid.

Immuuncompromitteerd:

na immunosuppressieve therapie of radiotherapie of langdurige corticosteroid toediening (> 6 weken).

Verder tevens bij een vergevorderd stadium van een ziekte die de weerstand tegen infectie aantast, b.v. leucaemie, maligne lymfoom, AIDS)

**BIJLAGE 7****Totale Apachescore: som van A + B + C**

APACHE II SCORE BIJ ACUTE PANCREATITIS									
AUTEUR	AP N=	AP ERNSTIG N=	TIJDSTIP METING	GRENS	SENS	SPEC	PPV	NPV	BEWIJSKRACHT
Larvin (10)	290	59	opname	>9	63	81	46	89	A2
			Opname +24 uur	>10	71	91	67	93	
			Opname +48uur	>9	75	92	71	91	
Dominguez (13)	182	28	opname+24 u	>9	70.4	79.1	38.5	93.8	A2
Neoptolemos (27)	172	35	opname+24 u	>7	63	73	38	88	A2
			Opname+48 u	>7	56	64	30	85	
Lankisch (28)	326	64	opname	>7	47	61	23	83	A2
				>8	36	72	24	82	
Wilson (8)	157	26	opname	>5	95	54	40	97	A2/B
			opname	>7	68	67	40	87	A2/B
			3 eerste dgn	HW>9	82	74	50	93	A2/B
				HW>12	53	92	69	86	A2/B
Chen (29)	50	18	voor 24 u	>9	72	72	59	82	B

HW hoogste waarde gemeten gedurende de eerste 3 dagen



BIJLAGE 8

Overzicht van gebruikte studies

Auteur	Mate v. bewijs	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (absolute risicoreductie, 95% betrouwbaarheidsinterval)				Ref.
					Infectie pancreas-necrose	Chirurgische interventie	Sepsis overige	Overlijden	
Pederzoli et al	B	Necrotiserende pancreatitis (N 74) (CT <72 u onset)	Imipenem 3dd 500 mg iv, 14 d (%necrose 15/12/14)	– 20/11/2	-0.18 (-0.37 - 0.04)	-0.04 (-0.25 - 0.17)	-0.39 (-0.54 - -0.14)	-0.05 (-0.18 - 0.09)	[2]
Delcenserie et al	B	Ernstige acute alcoholische pancreatitis (N 23) (≥2 vochtcollecties) (CT <48 u na klachten)	Ceftazidim, 3dd 2gr, Amikacin, 2dd 7,5 mg/kg, Metronidazol, 3dd 500 mg, 10 d	–	-0.33 (-0.60 - -0.06)		-0.25 (-0.50 - -0.005)	-0.16 (-0.46 - 0.14)	[3]
Sainio et al	B	Necrotiserende pancreatitis (N 60) (CT <24 u na opname)	Cefuroxim, 3dd 1,5 gr iv tot klinisch herstel	–	-0.1 (-0.34 - 0.14)	-0.23 (-0.46 - 0.0007)	-0.13 (-0.33 - 0.07)	-0.2 (-0.36 - -0.04)	[4]
Schwarz et al	B	Necrotiserende pancreatitis (N 26) (CT < 72 uur na onset)	Ofloxacin 2dd 200 mg iv, Metronidazol, 3dd 500 mg 10 d (necrose 40% (10%-95%))	– (necrose 40% (10%-80%))	-0.08 (-0.30 - 0.46)		-0.15 (-0.52 - 0.21)	-0.15 (-0.34 - 0.04)	[5]
Luiten et al	B	Ernstige acute pancreatitis (N 102) (CT < 48 uur na opname) (% necrose?)	Cefotaxim., 3 dd 500 mg iv tot eliminatie Gram-negatieven uit mond en rectum Colistin sulfaat, amfotericine B en norfloxacin po	–	-0.20 (-0.37 - -0.03)	-0.14 (-0.33 - 0.46)		-0.13 (-0.30 - 0.05)	[6]
Isenmann et al	A2	Verwachte ernstige acute pancreatitis (N 114; 76 necrose) (<72 u na begin pijn)	ciprofloxacin 2dd 400 mg metronidazol 2dd 500 mg 14d-21d	placebo	0.03 (-0.13 - 0.19)	0.07 (-0.108 - 0.25)	-0.05 (-0.26 - 0.16)	-0.04 (-0.17 - 0.09)	[7]



MDL Richtlijn Acute Pancreatitis



BIJLAGE 9 bij chirurgische behandeling

Patient characteristics of 59 patients with acute necrotising pancreatitis treated surgically for infected (peri)pancreatic necrosis

	OAS	CPL
N	38	21
Mean age (yrs)	52	56
Ranson at admission, mean	5.0	4.3
SAP score at admission, mean	8.5	6.5
SAP score at time of surgery, mean	10.4	12.0

OAS: open abdomen strategy; CPL: continuous postoperative lavage; SAP: simplified acute physiology score

Outcome in 59 patients with acute necrotising pancreatitis treated surgically for infected (peri)pancreatic necrosis

	OAS	CPL
N	38	21
Relaparotomies, mean (n)	14 (3-70)	2 (0-3)
Bleeding	16 (42%)	2 (10%)
Fistula	8 (21%)	3 (14%)
Large abdominal wall defects	10 (26%)	0
Mortality	18 (47%)	7 (33%)
ICU stay (days)	36	35
Hospital stay (days)	65	73

OAS: open abdomen strategy; CPL: continuous postoperative lavage

Systematic review of surgical strategies for infected (peri)pancreatic necrosis in acute necrotising pancreatitis

	OAS	CPL	OR	ER
number of studies	16	11	5	2
number of patients	552	775	101	30
Mortality	27 (n=552)	15 (n=775)	27 (n=101)	13 (n=30)
pancreatic fistulas	21 (n=171)	35 (n=572)	4 (n=55)	13 (n=30)
gastrointestinal fistulas	20 (n=282)	8 (n=545)	22 (n=93)	5 (n=20)
colonic necrosis	18 (n=147)	2 (n=142)	7 (n=60)	NM
Haemorrhage	21 (n=219)	9 (n=454)	19 (n=78)	7 (n=30)
Herniation	34 (n=91)	NM	13 (n=75)	10 (n=20)
re-intervention	66 (n=58)	35 (n=572)	63 (n=46)	NM
ICU stay (in days)	29 (n=136)	24 (n=498)	34 (n=15)	NM

Values represent percentages unless mentioned differently. The number of patients over which the percentage was calculated is mentioned between parentheses.

OAS: Open Abdomen Strategy; CPL: Continuous Postoperative Lavage; OR: Open Retroperitoneal approach; ER: Endoscopic Retroperitoneal approach. NM: Not Mentioned



BIJLAGE 10

INDELING VAN DE LITERATUUR NAAR MATE VAN BEWIJSKRACHT, VOLGENS CBO

VOOR ARTIKELN BETREFFENDE: INTERVENTIE (PREVENTIE OF THERAPIE)

- A1 systemische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
- A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
- B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
- C niet-vergelijkend onderzoek
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld werkgroepleden

VOOR ARTIKELN BETREFFENDE DIAGNOSTIEK

- A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
- A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij meerdere, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
- B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
- C niet-vergelijkend onderzoek
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

NIVEAU VAN BEWIJS VAN DE DAAROP GEBASEERDE CONCLUSIES

- 1 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijke van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
- 2 tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
- 3 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
- 4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

OVERIGE ASPECTEN

De aanbevelingen in de richtlijn worden niet alleen op basis van wetenschappelijk bewijs geformuleerd. Andere overwegingen zoals expertinbreng of kostenaspecten zijn (soms zwaarwegend maar) expliciet van invloed op de aanbevelingen