

Rafał Lipczyński

Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłego zapalenia trzustki

Chronic pancreatitis diagnosis and therapy — guidelines

Opracowano na podstawie *United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis* (HaPanEU)

Autorzy: J. Matthias Löhr, Enrique Dominguez-Munoz, Jonas Rosendahl, Marc Besselink, Julia Mayerle, Markus M. Lerch, Stephan Haas, Fatih Akisik, Nikolaos Kartalis, Julio Iglesias-Garcia, Jutta Keller, Marja Boermeester, Jens Werner, Jean-Marc Dumonceau, Paul Fockens, Asbjorn Drewes, Gurlap Ceyhan, Bjorn Lindkvist, Joost Drenth, Nils Ewald, Philip Hardt, Enrique de Madaria, Heiko Witt, Alexander Schneider, Riccardo Manfredi, Frøkjær J. Brøndum, Sasa Rudolf, Thomas Bollen and Marco Bruno; HaPanEU/UEG Working Group

United European Gastroenterol J. 2017; 5(2): 153–199. doi: 10.1177/2050640616684695

WSTĘP

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest poważną chorobą wpływającą istotnie na jakość życia pacjentów i mogącą zagrażać ich życiu. Zarówno ból, jak i zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (PEI, *pancreatic exocrine insufficiency*) może prowadzić do niedożywienia. Długoterminowymi powikłaniami PZT są między innymi cukrzyca oraz rak trzustki. W skali europejskiej szacuje się, że problem PZT dotyczy 5–10 osób na 100 000 mieszkańców.

W związku ze skalą problemu inicjatywa zharmonizowanej diagnostyki i leczenia przewlekłego zapalenia trzustki w Europie (HaPanEU, *Harmonising diagnosis and therapy of pancreatitis across Europe*) powstała we współpracy z *United European Gastroenterology* (UEG) — dostarcza wytycznych opartych na faktach oraz zgodnych ze sztuką lekarską.

Poniższe stanowiska bazują na najnowszych wytycznych Towarzystw Gastroenterologicznych z Australii, Belgii, Niemiec, Węgier, Włoch, Rumunii i Hiszpanii oraz na najnowszej literaturze światowej.

Ogólnym celem niniejszych wytycznych jest dostarczenie zaleceń opartych na faktach dotyczących zachowawczego, endoskopowego i chirurgicznego leczenia PZT z naciskiem zwłaszcza na diagnostykę i leczenie PEI jako głównego problemu PZT. Jednym z celów jest przeanalizowanie dostępnych testów oceniających wydolność trzustkową: badanie na obecność trzustkowej elastazy w kale (FE-1, *fecal elastase-1*), test oddechowy po podaniu ¹³C-mieszanych triglicerydów (¹³C-MTG-BT, *¹³c-labeled mixed triglyceride breath test*) oraz cholangiopankreatografia stymulowana sekretyną (s-MRCP, *secretin magnetic resonance cholangiopancreatography*).

Schemat poniższych wytycznych składa się z pytania klinicznego, odpowiedzi z siłą rekomendacji oraz komentarza.

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY WYTYCZNYCH — METODYKA

Autorzy dokonali przeglądu istotnych artykułów zgromadzonych w bazach danych PubMed, Embase oraz Cochrane. Kryteria włączenia obejmowały: obserwacyjne ba-

Adres do korespondencji:

lek. Rafał Lipczyński
Klinika Gastroenterologii
Onkologicznej,
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02–781 Warszawa
e-mail: rafallipczynski@gmail.com

dania kohortowe z randomizacją, przeglądy systematyczne, opublikowane pełne opisy badań w języku angielskim.

Kryteria wyłączenia stanowiły: badania bez randomizacji z grupą mniejszą niż 20 pacjentów, badania w grupie pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki (OZT) oraz badania z randomizacją opublikowane przed 2004 rokiem (mogły być brane pod uwagę tylko wtedy, gdy recenzent uznał je za istotne).

Punkty końcowe przejranych prac były przedmiotem dyskusji w poszczególnych grupach recenzentek.

Na każde pytanie kliniczne padła odpowiedź z siłą rekomendacji (1 — silne, 2 — słabe), jakością dowodów (A — wysoka, B — średnia, C — niska) razem z oceną zgodności między ekspertami (zgodność duża/mała). Powyższe stopniowanie przeprowadzono na podstawie głosowania plenarnego. Część odpowiedzi zawiera komentarze.

DEFINICJA PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA TRZUSTKI

Pytanie 0: Jaka jest definicja PZT (bez względu na etiologię)?

Odpowiedź

W PZT nawracający proces zapalny powoduje przebudowę mięszu trzustki we włóknistą tkankę łączną, co prowadzi do postępującej zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczej niewydolności narządu. Diagnostyka opiera się na wysokiej jakości badaniach obrazowych pozwalających na identyfikację cech, takich jak: zwiększona gęstość lub zanik mięszu, obecność zwapnień, pseudotorbieli oraz nieregularność głównego przewodu trzustkowego i jego odnóg u pacjenta z objawami wskazującymi na chorobę trzustki (szczegółowe kryteria zawarto w dalszej części artykułu). Powikłania PZT obejmują zwężenia przewodu trzustkowego/przewodów żółciowych, pseudotorbiele, kamice przewodu trzustkowego, zwężenie dwunastnicy, niedożywienie, powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz nawracający/trwały ból (**duża zgodność**).

Komentarz

W związku z brakiem patognomicznych objawów PZT rozpoznanie musi się opierać na badaniach obrazowych.

Pytanie 1-1: Jakie badania powinny być wykonane w celu określenia etiologii PZT u osób dorosłych?

Odpowiedź

W celu określenia czynników etiologicznych PZT zaleca się szczegółowy prze-

gląd historii choroby, interpretację wyników badań laboratoryjnych i obrazowych (**2C, duża zgodność**).

Komentarz

Najczęstszym czynnikiem prowadzącym do PZT jest nadużywanie alkoholu, choć jego rodzaj nie jest istotny. Nie określono jednoznacznie, jak długi czas spożywania alkoholu prowadzi do rozwoju PZT. Niektórzy autorzy sugerują, że 80 g alkoholu dziennie przez 6 lat jest wystarczającą dawką. Palenie tytoniu to drugi niezależny czynnik ryzyka rozwoju PZT.

Czynniki genetyczne również współuczestniczą w rozwoju PZT. Do najczęstszych należą mutacje w genach *PRSSI*, *SPINK1*, *CPAI*. Inne to mutacje w genach *CFTR*, *CTRC* i *CEL* odpowiadające za wystąpienie mukowiscydozy. Dodatkowo do PZT mogą prowadzić procesy autoimmunologiczne.

Ustalenie etiologii PZT u pacjenta wymaga dokładnego określenia znanych czynników ryzyka (spożywanie alkoholu, palenie tytoniu), jak również zebrania wyników badań laboratoryjnych: stężenie triglicerydów i wapnia w celu wykluczenia nadczynności przytarczyc. Dodatni wywiad rodzinny również jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju PZT.

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki (AIP, *autoimmune pancreatitis*) także powinno być częścią diagnostyki różnicowej PZT. Markerami AIP są podwyższone stężenie IgG4, obecność przeciwciał przeciwko laktoferynie i anhydrazie węglowodanowej oraz charakterystyczny obraz w badaniach obrazowych — trzustka kiełbaskowata (*sausage-like*).

Kamicy przewodu trzustkowego i przewodów żółciowych oraz anomalii w budowie anatomicznej trzustki (jak np. dwudzielna) nie uznaje się za samodzielny czynnik ryzyka rozwoju PZT.

W najnowszych wytycznych wyróżnia się następujące postaci PZT: wapniejąca, zaporowa, autoimmunologiczna i przydwanastnicze zapalenie trzustki. Powyższa klasyfikacja jest oparta na objawach klinicznych, morfologii narządu i odpowiedzi na leczenie. Na przykład wapniejąca PZT prowadzi do okołozrazikowego włóknienia i destrukcji pęcherzyków wydzielniczych. Postać zaporowa PZT cechuje się poszerzeniem przewodu trzustkowego proksymalnie do zwężenia oraz zaniku mięszu i włóknienia. Przydwanastnicze PZT może powodować zmiany w dwunastnicy i przewodzie żółciowym wspólnym.

Pytanie 1–2: Jakie czynniki etiologiczne powinno się brać pod uwagę u pacjentów pediatrycznych?

Odpowiedź

Należy wykluczyć mukowiscydozę, a w badaniach laboratoryjnych oznaczyć stężenia wapnia i triglicerydów. Zalecanymi badaniami obrazowymi są USG jamy brzusznej i MRCP (2C, duża zgodność).

Komentarz

Częstość występowania PZT u dzieci szacuje się na 4–13 na 100 000. Przed erą genetyki 70% przypadków PZT miało charakter idiopatyczny. Wrodzone PZT charakteryzuje się wczesnym wiekiem wystąpienia (< 20. rż.) oraz dodatnim wywiadem rodzinnym. U takich pacjentów najczęstszą mutacją jest *PRSS1*. U chorych z negatywnym wywiadem rodzinnym mogą występować mutacje w genach *SPINK1*, *CPA141*, *CTRC*, *CEL*, *CFTR* oraz *PRSS1*. Genem protekcyjnym jest *PRSS2*. Badania genetyczne powinny być wykonane u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym lub u chorych pediatrycznych, u których wykluczono pozostałe czynniki ryzyka. Inne, rzadsze, przyczyny PZT, jak choroby pasożytnicze, hipertriglicydemia, hiperkalcemia oraz anomalie anatomiczne, również powinny zostać wykluczone.

Pytanie 1–3: U których pacjentów powinno się wykluczyć mukowiscydozę?

Odpowiedź

Mukowiscydozę powinno się wykluczyć u pacjentów z PZT rozpoznanych poniżej 20. rż. oraz z idiopatycznym PZT (1B, duża zgodność).

Komentarz

Należy nadmienić, że nie jest wymagane pełne sekwencjonowanie genu *CFTR*. W przypadku braku innych objawów mukowiscydozy (objawy płucne, męska bezpłodność) diagnostyka powinna być ograniczona do testu chlorkowego.

Pytanie 1–4: Czy u wszystkich pacjentów należy wykluczyć autoimmunologiczne zapalenie trzustki?

Odpowiedź

Jeżeli nie stwierdzono innej etiologii PZT, diagnostyka w kierunku AIP powinna być przeprowadzona (2C, duża zgodność).

Komentarz

Do objawów AIP zalicza się nawracające ataki bólów brzucha i żółtaczkę (u 50% pacjentów). Charakterystyczny obraz morfologiczny trzustki (trzustka kielbaskowata oraz nieregularne zwężenia przewodu trzustkowego bez poszerzeń) występuje w 40% przypadków. Wyróżnia się dwa typy AIP. Typ 1 wiąże się z wysokimi wartościami stężeń IgG4 oraz z obecnością limfoplazmatycznych nacieków z włóknieniem (LPSP, *lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis*) w badaniu histopatologicznym. W typie 2 nie dochodzi do wzrostu stężenia IgG4, a w badaniu histopatologicznym obecne są cechy idiopatycznego zapalenia wokół głównego przewodu trzustkowego (IDCP, *idiopathic duct-centric pancreatitis*) oraz granulocytowe zmiany w nabłonku (GELs, *granulocytic epithelial lesions*). Ponadto typ 2 może współistnieć z *colitis ulcerosa*. Chociaż opisano pewne autoprzeciwciała występujące w AIP, nie są one dostępne w praktyce klinicznej. Diagnostyka powinna się opierać na objawach klinicznych, badaniach obrazowych (metoda z wyboru MRCP) oraz serologicznych i immunohistochemicznych.

Pytanie 1–5: Czy jest zalecana jakakolwiek skala klasyfikująca PZT, pomagająca w rozróżnieniu etiologii choroby?

Odpowiedź

Nie można wskazać preferowanej skali, ponieważ brak jest wyników badania porównawczego z randomizacją (2C, duża zgodność).

Komentarz

Dostępne są dwie skale klasyfikujące PZT w zależności od etiologii choroby: TIGAR-O (Toksyczne/metaboliczne, Idiopatyczne, Genetyczne, Autoimmunologiczne, Nawracające OZT i Zaporowe) oraz M-ANNHEIM. Inne pomocne narzędzia to klasyfikacje: Manchester, ABC, Rosemont. Klasyfikacje Manchester i ABC uwzględniają badania obrazowe i objawy kliniczne PZT. Klasyfikacja Rosemont została stworzona, aby ułatwić rozpoznawanie PZT na podstawie badania endoskopowej ultrasonografii (EUS, *endoscopic ultrasound*). W skali M-ANNHEIM brane są pod uwagę stopień, nasilenie i dane kliniczne dotyczące PZT.

Pytanie 1–6: Czy PZT miewa różny przebieg?

Odpowiedź

W zależności od etiologii PZT ma różny przebieg i cechuje się odmiennymi powikłaniami długoterminowymi (1B, duża zgodność).

Komentarz

Wyniki badań epidemiologicznych wykazały, że zwapnienia oraz niewydolność zewnątrz- i wewnątrzwydzielnicza trzustki występują w krótszym odstępie czasu u pacjentów z alkoholowym PZT. U chorych z mutacjami genetycznymi PZT rozwija się w młodszym wieku, później natomiast występują u nich cukrzyca oraz zwapnienia w trzustce. U pacjentów z wrodzonym PZT występuje większe ryzyko raka gruczołowego. W metaanalizie oszacowano 69-krotnie większe ryzyko raka u chorych z wrodzonym PZT, natomiast pacjenci z PZT o innej etiologii są narażeni na 13-krotnie większe ryzyko raka gruczołowego trzustki.

Pytanie 1–7: U których pacjentów z PZT powinno się przeprowadzić skryning genetyczny?

Odpowiedź

Skryningiem powinni zostać objęci wszyscy pacjenci z rodzinnym wywiadem występowania PZT lub z wczesnym początkiem choroby (< 20. rz.) (2C, duża zgodność).

Komentarz

Nie zaleca się skryningu genetycznego u pacjentów, u których jedynym czynnikiem etiologicznym PZT jest alkohol. Badania genetyczne powinny dotyczyć mutacji w genach *PRSSI*, *SPINK1* i *CRTC*.

DIAGNOSTYKA PZT

Pytanie 2–1: Jakie dostępne badania obrazowe są najbardziej przydatne w rozpoznawaniu PZT?

Odpowiedź

Najbardziej przydatnymi badaniami obrazowymi są EUS, rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) i tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) (1C, duża zgodność).

Komentarz

Najczęściej stosowanymi badaniami obrazowymi w diagnostyce PZT są endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*), USG jamy brzusznej, EUS, MRI i CT. Na podstawie wyników 14 badań ustalono, że EUS, ECPW, MRI i CT cechują się podobną dokładnością w diagnozowaniu PZT. Endoskopowa ultrasonografia i ECPW przewyższają inne techniki badawcze, natomiast USG jest najmniej precyzyjne. Warto jednak nadmienić, że ECPW nie powinno być traktowane jako badanie diagnostyczne w PZT.

Pytanie 2–2: Która metoda jest najbardziej odpowiednia do wykrycia zwapnień w trzustce?

Odpowiedź

Tomografia komputerowa to najbardziej odpowiednie badanie do wykrywania zwapnień. Preferowaną metodą wykrywania

małych zwapnień jest niskoemisyjna CT (**2C, duża zgodność**).

Komentarz

Obecność zwapnień jest patognomiczna dla PZT. Tomografia komputerowa z kontrastem ma wysoką swoistość i umiarkowaną czułość w zakresie stwierdzania zwapnień w trzustce. Z tego względu w wykrywaniu małych zwapnień pomocna jest niskoemisyjna CT w celu zobrazowania zwapnień wcześniej niewykrytych w CT z kontrastem.

Pytanie 2-3: Czy do stwierdzenia nieregularności w głównym przewodzie trzustkowym, przewodach bocznych, zwężeń i poszerzeń wystarczą MRI/MRCP?

Odpowiedź

Do stwierdzenia typowych dla PZT zmian wystarczą MRI lub cholangiopancreatografia metodą rezonansu magnetycznego (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*), jednak nie umożliwiają one wykluczenia zmian złośliwych (**1C, duża zgodność**).

Komentarz

Wyniki jednego z wcześniejszych badań wykazały bardzo dobrą korelację między ECPW a MRCP w wykrywaniu nieregularności w głównym przewodzie trzustkowym u pacjentów z PZT. Stwierdzono, że wykonanie MRCP może zapobiec konieczności wykonania ECPW. Jednym z ograniczeń MRCP jest niska czułość w wykrywaniu zmian złośliwych.

Pytanie 2-4: Jakie korzyści daje dożylnie podanie sekretyny podczas MRCP (s-MRCP)?

Odpowiedź

Podaż dożylna sekretyny zwiększa potencjał diagnostyczny MRCP u pacjentów z podejrzeniem/rozpoznanym PZT (**1C, duża zgodność**).

Komentarz

Podaż dożylna sekretyny zwiększa wydzielanie soku trzustkowego do przewodu trzustkowego głównego (MPD, *main pancreatic duct*), co wiąże się z następującymi korzyściami:

1. Zwiększeniem widoczności MPD i nieprawidłowych przewodów bocznych w porównaniu z MRCP. W badaniu w grupie 95 pacjentów stwierdzono zwiększoną czułość w rozpoznaniu PZT z 77% do 89% przy użyciu sekretyny.
2. Wykrywaniem zwężeń i nieprawidłowych poszerzeń. W badaniu obejmującym pacjentów pediatrycznych dowiedziono, że podaż sekretyny zwiększa całościowo czułość MRCP.
3. Możliwością oceny ilościowej funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki.

Teoretycznie s-MRCP może być pomocne w diagnostyce różnicowej wewnątrzprzewodowego brodawkowatego nowotworu śluzowego trzustki (IPMN, *intraductal papillary mucinous neoplasms*).

Pytanie 2-5: Czy wypełnienie płynem dwunastnicy (DF, *duodenal filling*) podczas s-MRCP ma wartość diagnostyczną w ocenie stopnia ciężkości PZT?

Odpowiedź

Wypełnienie płynem dwunastnicy podczas s-MRCP nie jest pomocne w ocenie stopnia ciężkości PZT (**2C, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

Jest za mało badań, aby jednoznacznie ocenić przydatność DF. Jest ono jednak pomocne w ocenie zewnątrzwydzielniczej rezerwy trzustkowej.

Pytanie 2-6: Jaka jest rola USG jamy brzusznej w diagnostyce PZT?

Odpowiedź

Ultrasonografia może służyć jako narzędzie diagnostyczne tylko w zaawansowanych stadiach PZT (**1A, duża zgodność**).

Komentarz

Na podstawie metaanalizy porównującej różne narzędzia diagnostyki obrazowej z uwzględnieniem 10 badań dotyczących USG wykazano, że czułość i swoistość tego badania wynosi 67%/98% w porównaniu z CT 75%/91% oraz EUS 82%/91%. Ograniczeniami USG są zależność od badającego, zaciemniony obraz trzustki, zwłaszcza u pacjentów otyłych.

Pytanie 2-7: Jaka jest rola USG jamy brzusznej u chorych z już rozpoznany PZT?

Odpowiedź

Ultrasonografia ma zastosowanie u pacjentów z podejrzeniem powikłań PZT (**2C, duża zgodność**).

Komentarz

Ultrasonografia może być przydatna do uwidocznienia powikłań PZT, takich jak: zbiorniki płynowe, pseudotorbiele, pseudotętniaki (niestety, brak jest badań z randomizacją porównujących USG z innymi technikami). Niezależnie od tego wykonuje się biopsję cienkoigłową pod kontrolą USG oraz drenaż.

Pytanie 2-8: Jakie są zalety badania USG z kontrastem (CEUS, *contrast-enhanced ultrasound*)?

Odpowiedź

Daje ono możliwość precyzyjnej oceny torbieli trzustki i zmian litych u pacjenta z PZT (**1C, duża zgodność**).

Komentarz

Mimo możliwości precyzyjnej charakterystyki zmian w trzustce brakuje perspektywnych badań z randomizacją pozwalających ocenić przydatność CEUS u pacjentów z PZT. Ultrasonografia z kontrastem pozwala odróżnić zmiany złośliwe od ogniskowego PZT, gdyż po podaniu kontrastu gruczolakorak przewodowy jest typowo hipoechogeniczny w fazie tętnicznej, natomiast ogniskowe PZT przeważnie wzmacnia się podobnie do zdrowego mięszu trzustki. Badanie CEUS jest również pomocne w rozróżnieniu neuroendokrynnego guza, który jest dobrze unaczyniony.

Pytanie 2-9: Jaka jest czułość diagnostyczna EUS u pacjentów z podejrzeniem PZT?

Odpowiedź

Badanie EUS jest bardzo czułym badaniem obrazowym do diagnozowania PZT, głównie podczas wczesnej fazy choroby, a jego swoistość rośnie wraz z pojawiającymi się nowymi kryteriami diagnostycznymi (**1B, duża zgodność**).

Komentarz

Kryteria dotyczące rozpoznania PZT na podstawie EUS dzieli się na mięszowe i przewodowe. Nie ma ustalonego punktu odcięcia względem liczby spełnianych kryteriów, jednak za punkt odcięcia uznaje się spełnienie 3–4 z klasyfikacji Rosemont. Badanie EUS wykazuje czułość diagnostyczną na poziomie 84% i swoistość rzędu 100%.

Pytanie 2-10: Czy badanie EUS jest przydatne w nadzorze pacjentów z PZT w celu wczesnego wykrywania zmian złośliwych?

Odpowiedź

Badanie EUS jest przydatne w nadzorze pacjentów z PZT w celu wykrywania powikłań choroby, głównie zmian złośliwych (**2B, duża zgodność**).

Komentarz

Dzięki temu, że badanie EUS cechuje się dużą dokładnością w obrazowaniu zarówno mięszu trzustki, jak i przewodów trzustkowych, jest ono bardzo przydatnym narzędziem w wykrywaniu powikłań związanych z PZT. Wiele ośrodków zaleca wykonywanie EUS w badaniach skriningowych u pacjentów z wysokich grup ryzyka zachorowania na raka gruczolowego trzustki, ze względu na możliwość wykrywania zmian mniejszych niż centymetr. Jednak w przypadku PZT diagnostyka różnicowa między zmianami zapalnymi a zmianami złośliwymi jest trudna do przeprowadzenia.

Pytanie 2-11: Jaka jest rola EUS (z elastografią, wzmocnieniem kontrastowym oraz biopsją cienkoigłową) w diagnostyce różnicowej zmian litych trzustki?

Odpowiedź

Endoskopowa ultrasonografia jest przydatnym narzędziem w diagnostyce różnicowej PZT z innymi zmianami litymi i torbielowatymi trzustki. Badanie EUS z biopsją cienkoigłową uważa się za najdokładniejsze narzędzie w wykrywaniu zmian złośliwych; EUS z elastografią oraz EUS ze wzmocnieniem kontrastowym (CEH-EUS, *contrast enhanced harmonic endoscopic ultrasound*) mogą dostarczać przydatnych informacji, ale

rola tych metod nie została jeszcze w pełni określona (2C, duża zgodność).

Komentarz

Biopsja cienkoigłowa pod kontrolą EUS wydaje się najlepszą metodą w różnicowaniu złośliwych zmian ogniskowych od zmian łagodnych w trzustce. W przypadku PZT jej czułość spada do 50–75%. Wyjątkowo trudnym zadaniem jest odróżnienie AIP od raka gruczołowego trzustki. W związku z tym opracowano kryteria histologiczne, aby umożliwić postawienie diagnozy na podstawie biopsji cienkoigłowej pod kontrolą EUS. Wyniki fałszywie ujemne sięgają 5–10%.

Czułość MRCP wynosi w 84%, a swoistość 97%. W różnicowaniu między PZT a rakiem czułość sięga 97%, swoistość 75%, natomiast gdy rak rozwija się w przebiegu PZT, czułość metody osiąga 67%, a swoistość 45%. Jest to wynik niższy niż w przypadku biopsji pod kontrolą EUS.

Badanie EUS z elastografią cechuje się wysoką skutecznością w wykrywaniu zmian złośliwych w guzach litych trzustki. W dodatku okazało się przydatne w różnicowaniu między guzem tworzącym się w przebiegu AIP a rakiem trzustki z czułością rzędu 80–95% i swoistością 40–90%. W opublikowanych ostatnio metaanalizach wykazano umiejętność różnicowania guzów litych i wykrywania zmian złośliwych przy użyciu EUS z elastografią.

Badanie CEH-EUS umożliwia pomiar ilości podawanego kontrastu i ocenę szczytu wzmocnienia kontrastowego. Metoda ta wykazuje czułość i swoistość na poziomie 85–90% w rozróżnianiu guzków w przebiegu PZT i zmian złośliwych. Oba badania, zarówno EUS z elastografią, jak i CEH-EUS, pozwalają na wskazanie najbardziej podejrzanego miejsca w celu przeprowadzenia biopsji cienkoigłowej.

DIAGNOSTYKA ZEWNĄTRZWDZIELNICZEJ NIEWYDOLNOŚCI TRZUSTKI (PEI)

Pytanie 3-1: Jaka jest definicja PEI?

Odpowiedź

Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki to niewystarczające wydzielanie

enzymów trzustkowych oraz/lub wodorowęglanów sodu (1A, duża zgodność).

Pytanie 3-2: Jakie są kliniczne następstwa różnych stopni niewydolności trzustki?

Odpowiedź

W związku z dużą rezerwą trzustkową łagodna i umiarkowana niewydolność może być skompensowana. Biegunka tłuszczowa pojawia się przy spadku wydzielania lipazy do < 10% normy (ciężka/zdekompensowana PEI). Pacjenci ze skompensowaną PEI są również narażeni na niedobory żywieniowe (zwłaszcza witamin rozpuszczalnych w tłuszczach) (1B, duża zgodność).

Komentarz

Zmniejszane wydzielanie co najmniej jednego z enzymów trzustkowych przy prawidłowym stężeniu wodorowęglanów w soku dwunastniczym przy prawidłowym wydalaniu tłuszczów z kałem określa się jako łagodną PEI. Umiarkowana PEI występuje przy niedoborze enzymów trzustkowych i wodorowęglanów, ale przy prawidłowym wydalaniu tłuszczu z kałem. Ciężka PEI występuje przy spadku wydzielania enzymów trzustkowych i wodorowęglanów oraz przy obecnej biegunce tłuszczowej. Pacjenci z biegunką tłuszczową najczęściej zgłaszają spadek masy ciała, wzmoczoną perystaltykę z obfitymi tłuszczowymi trudnymi do spłukania stolcami po posiłkach (2–3 wypróżnienia na dobę). U chorych występują objawy niedoboru witamin: K — wybroczyny krwawe, E — neuropatia obwodowa, A — kurza ślepoty, kseroftalmia, D — skurcze mięśniowe, osteomalacja, osteoporoza. Inne następstwa PEI to między innymi kamica moczowodowa, hiperoksaluria, niewydolność nerek.

Pytanie 3-3: Jakie są przyczyny PEI?

Odpowiedź

Główne przyczyny PEI to zanik mięszu trzustki, zwężenie MPD, obniżona stymulacja wydzielania zewnątrzwydzielniczego i inaktywacja enzymów trzustkowych (1B, duża zgodność).

Komentarz

Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki występuje nie tylko w PZT, ale rów-

niez w innych stanach klinicznych, takich jak: ciężkie OZT, rak trzustki, mukowiscydoza, częściowa lub totalna resekcja trzustki (PEI pierwotna). Wtórna PEI występuje w sytuacji zwężonego MPD lub obniżonej stymulacji wydzielniczej i inhibicji enzymów trzustkowych, której powodem może być guz neuroendokryny lub stosowane leki. Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki dotyczy 50% chorych na insulinozależną cukrzycę i 30–50% chorych na nieinsulinozależną cukrzycę. Rzadkie przyczyny PEI to między innymi zespół Shwachmana-Diamonda, zespół Johanson-Blizzard oraz wrodzony niedobór enzymów trzustkowych.

Pytanie 3–4: Na czym polega PEI i jakie są czynniki wpływające na jej rozwój?

Odpowiedź

Przewlekłe zapalenie trzustki to choroba postępująca, w której aktywność zewnątrzwydzielnicza trzustki stopniowo się zmniejsza (**1B, duża zgodność**).

Komentarz

U pacjentów z poalkoholowym PZT ciężkie PEI pojawia się w ciągu 10–15 lat od diagnozy. U chorych na wczesne idiopatyczne PZT lub z wrodzonym PZT – PEI występuje znacznie później. Na podstawie wyników dużego retrospektywnego badania stwierdzono, że biegunka tłuszczowa dotyczy 10% pacjentów już w momencie rozpoznania.

Pytanie 3–5: Jaka jest przydatność diagnostyczna badań obrazowych w rozpoznawaniu PEI?

Odpowiedź A

Objawy PZT (zmiany morfologiczne w badaniach obrazowych) i PEI przeważnie rozwijają się równocześnie, jednak nie we wszystkich przypadkach (**1B, duża zgodność**).

Komentarz

Brak korelacji w zmianach strukturalnych trzustki z postępującym osłabieniem funkcji narządu występuje u 25% pacjentów.

Odpowiedź B

Cholangiopankreatografia stymulowana sekretyną ujawnia zmiany morfologiczne w przewodach trzustkowych i równocześnie dostarcza pośrednich informacji o zmianach w funkcjonowaniu narządu (**1C, duża zgodność**).

Komentarz

Stopień wydzielania soku trzustkowego może być sklasyfikowany na podstawie skali DF (0 — brak obecności soku trzustkowego w dwunastnicy, 1 — sok ograniczony do opuszki dwunastnicy, 2 — sok wypełnia się do kolanka dolnego dwunastnicy, 3 — sok trzustkowy poza kolankiem dolnym). Badanie trwa 45 min. Ocena funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki na podstawie s-MRCP koreluje z pomiarem FE-1.

Pytanie 3–6: Jaki test jest wskazany w celu diagnostyki PEI?

Odpowiedź

Test FE-1 jest najbardziej rozpowszechniony, natomiast test 13C-MTG-BT może być dobrą alternatywą. Można również wykorzystać s-MRCP, jednak dostarcza on tylko pośrednich danych (**1B, duża zgodność**).

Komentarz

Im niższe stężenie FE-1, tym większa możliwość wystąpienia PEI. Test FE-1 nie pozwala jednak odróżnić łagodnej PEI od umiarkowanej. Wartość progową dla FE-1 stanowi 200 µg/g. Bardzo małe stężenie FE-1 wskazuje na występowanie PEI, natomiast wartość > 500 µg/g pozwala na wykluczenie tego powikłania PZT.

Współczynnik wchłaniania tłuszczu (CFA, *coefficient of fat absorption*) to „złoty standard” w rozpoznawaniu biegunki tłuszczowej. Pacjenci są zobowiązani do spożycia 100 g tłuszczu na dzień i zbiórki kału przez okres 3 dni. Wynik CFA < 93% uznaje się za patologiczny.

Bezpośrednie pobieranie soku z dwunastnicy po stymulacji hormonalnej (sekretyna, cholecystokinina) pozwala oszacować ilościowo zewnątrzwydzielniczą sekrecję trzustkową i rozróżnić łagodną PEI od umiarkowanej. Zazwyczaj badanie wykonuje się poprzez wprowadzenie sondy nosowo-dwunastniczej (alternatywę stanowi wariant endoskopowy).

Mimo wysokiej skuteczności badanie nie jest rozpowszechnione z powodu wysokich kosztów oraz inwazyjności procedury.

Pytanie 3-7: Czy badanie wydolności trzustki jest potrzebne w diagnostyce PZT?

Odpowiedź

Badanie wydolności trzustki jest potrzebne w diagnostyce PZT (2B, duża zgodność).

Komentarz

Diagnostyka PZT wiąże się z oceną kliniczną, histologiczną, badaniami obrazowymi i oceną wydolności trzustki. Dowód na zaburzoną wydolność trzustki pozwala rozpoznać PZT w przypadku niejednoznacznego obrazu morfologicznego trzustki.

Pytanie 3-8: Czy ocena wydolności trzustki powinna być wykonywana w czasie ustalania rozpoznania?

Odpowiedź

U każdego pacjenta z nowo postawioną diagnozą PZT powinno się wykonać badania oceniające wydolność trzustki (1A, duża zgodność).

Komentarz

Ocena wydolności trzustki może być początkowym badaniem w diagnostyce PZT. Co więcej, rozpoznanie PEI i wdrożenie leczenia mogą mieć wpływ na rozwój choroby. Bywają przypadki, w których u pacjenta występują objawy PEI bez ewidentnych zmian w morfologii trzustki, dlatego diagnostyka nastawiona na ocenę strukturalną trzustki może być niewystarczająca.

Pytanie 3-9: Czy powinno się wykonać badania oceniające wydolność trzustki podczas wizyt kontrolnych, gdy pojawiają się objawy niedożywienia?

Odpowiedź

Aby wykryć niedożywienie, zanim pojawią się objawy, należy wykonać badania w kierunku potwierdzenia PEI raz w roku u pacjentów z PZT. W przypadku wystąpienia objawów również należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku PEI (1B, duża zgodność).

Komentarz

Czułość testu FE-1 będącego najczęściej wykorzystywanym narzędziem do rozpoznawania PEI wynosi 54–71% dla łagodnej i umiarkowanej postaci PEI. W związku z tym w celu oceny innych powikłań PEI: osteoporozy, niedoboru witamin wchłanianych z tłuszczami, powinno się wykonać dodatkowe badania.

Pytanie 3-10: Czy ocena wydolności trzustki pozwala na monitorowanie leczenia enzymatycznego?

Odpowiedź

W celu oceny skuteczności terapii enzymatycznej zwykle wystarcza analiza stopnia odżywienia oraz występowania objawów. W przypadku stwierdzenia PEI w czasie terapii enzymatycznej badania czynności trzustki mogą być przydatne, aby ocenić skuteczność terapii enzymatycznej (2B, duża zgodność).

Komentarz

Przy stosowaniu terapii enzymatycznej u pacjentów z PEI następuje szybka poprawa w zakresie objawów, masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*). W celu zweryfikowania odpowiedzi na leczenie enzymatyczne należy ocenić stan odżywienia w badaniach krwi.

Pytanie 3-11: Czy istnieją specjalne zalecenia dla szczególnych grup pacjentów?

Odpowiedź

Zwiększonej uwagi w rozpoznaniu PEI wymagają pacjenci z PZT chorzy na cukrzycę, raka trzustki, po przebytej resekcji trzustki i żołądka (1B, duża zgodność).

Komentarz

Cukrzyca, rak trzustki i resekcja trzustki mogą być potencjalnymi powikłaniami PZT. Mimo braku rozpoznania PZT owe jednostki chorobowe mogą mieć związek z PEI.

Pytanie 3-12: Jakie parametry w badaniach krwi pozwalają ocenić stan niedożywienia?

Odpowiedź

Powinny być oznaczane następujące parametry niedożywienia: prealbumina, białko wiążące retinol, 25-OH-D (cholekalcyferol), jony i mikroelementy (żelazo, cynk, magnez) (2C, duża zgodność).

Komentarz

Niedożywienie w PEI nie różni się od niedożywienia z innych przyczyn.

LECZENIE PZT

Pytanie 4-1.1: U pacjentów z objawowym PZT powinien być przeprowadzony zabieg chirurgiczny czy endoskopowy?

Odpowiedź

Zabieg chirurgiczny ma przewagę nad endoskopowym jako długoterminowy sposób leczenia bólu (**2B, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

Nie ma pełnej zgodności co do sposobu leczenia pacjentów z PZT z poszerzonym przewodem trzustkowym (postać zaporowa). Przeprowadzono dwa badania porównujące leczenie endoskopowe z chirurgicznym obejmujące łącznie 111 pacjentów. W porównaniu z grupą endoskopową grupę chirurgiczną cechował większy odsetek skutecznego leczenia przeciwbólowego krótkoterminowo (2–5 lat) i długoterminowo (> 5 lat). U pacjentów z zaporową postacią PZT leczenie chirurgiczne jest lepszą opcją niż endoskopowe w zakresie leczenia bólu.

Pytanie 4-1.2: Jaki jest najlepszy moment na leczenie chirurgiczne PZT?

Odpowiedź A

Aby osiągnąć długoterminowy rezultat leczenia bólu, zaleca się wczesne rozpoczęcie leczenia chirurgicznego (**2B, słaba zgodność**).

Odpowiedź B

Ryzyko rozwoju PEI po operacji jest niższe w przypadku zabiegu we wczesnym stadium PZT. Resekcja trzustki wiąże się z większym ryzykiem rozwoju PEI niż drenaż trzustkowy (**2C, słaba zgodność**).

Odpowiedź C

Nie jest możliwe określenie zaleceń dotyczących wpływu leczenia chirurgicznego we wczesnej fazie PZT na ryzyko rozwinięcia PEI, gdyż istnieje niewielka liczba badań na ten temat (**2C, duża zgodność**).

Komentarz

Obecnie trwa wielośrodkowe badanie porównujące wczesne leczenie chirurgiczne do strategii typu „step-up” (włączające endoskopię).

Pytanie 4-1.3: Jakie techniki chirurgiczne mają zastosowanie u pacjentów z powiększoną głową trzustki w przebiegu PZT?

Odpowiedź A

Porównano skuteczność resekcji głowy trzustki oszczędzającej dwunastnicę (DPPHR, *duodenum-preserving pancreatic head resection*) z konwencjonalną pankreatoduodenektomią (PD, *pancreatoduodenectomy*). Dostępne dane wykazują, że obie techniki są równie skuteczne w znoszeniu bólu. Niewydolność zewnątrz- i wewnątrzwydzielnicza trzustki w równym stopniu także wpływają na zewnątrzwydzielniczą i wewnątrzwydzielniczą funkcję trzustki. Poprawa jakości życia jest znacząco lepsza w przypadku DPPHR w porównaniu z PD (**1B, umiarkowana zgodność**).

Odpowiedź B

Zmodyfikowane DPPHR — metoda Begera i Berne’a mają porównywalną skuteczność w zakresie zniesienia bólu, pooperacyjnej chorobowości i śmiertelności, jednak pobyt w szpitalu i czas zabiegu jest krótszy w przypadku metody Berne’a niż w przypadku metody Begera (**1B, duża zgodność**).

Odpowiedź C

Resekcję głowy trzustki oszczędzającą dwunastnicę porównano z PD w zakresie długoterminowego efektu leczniczego (≤ 15 lat). Nie wykazano różnicy w zakresie zniesienia bólu (osiągała ten cel większość pacjentów), jakości życia czy wydolności trzustki. Czas rekonwalescencji był krótszy w przypadku DPPHR (**2B, duża zgodność**).

Odpowiedź D

Nie wykazano zwiększonej śmiertelności długoterminowej w przypadku DPPHR (**2B, duża zgodność**).

Odpowiedź E

Nie ma różnic w długoterminowym efekcie leczniczym w przypadku metod DPPHR Begera, Berne’a i Freya (**2B, duża zgodność**).

Odpowiedź F

Ani DPPHR, ani PD nie zapewniają skutecznego zahamowania progresji zewnątrz-

i wewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki w przebiegu PZT (**1B, duża zgodność**).

Komentarz

Ze względu na brak długoterminowych wyników dotyczących oceny jakości życia po leczeniu chirurgicznym ważne będzie poznanie wyników badania ChroPac, którego rezultaty zostaną dopiero opublikowane.

Pytanie 4–1.4: Jaka jest definicja powiększonej głowy trzustki?

Odpowiedź

Wymiar głowy trzustki > 4 cm w CT lub MRI wskazuje na powiększenie głowy trzustki (**1C, duża zgodność**).

Komentarz

W przypadku poszerzonego MPD przy prawidłowym wymiarze głowy trzustki powinna być przeprowadzona diagnostyka różnicowa w kierunku IPMN.

Pytanie 4–1.5: Jaka jest definicja poszerzonego przewodu trzustkowego głównego (MPD)?

Odpowiedź

Wymiar MPD > 5 mm w trzonie trzustki wskazuje na jego poszerzenie i większość chirurgów uznaje go za wskazanie do drenażu chirurgicznego (**1C, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

Zgodność ekspertów co do definicji poszerzenia MPD jest mniejsza w porównaniu z definicją powiększenia głowy trzustki. Wynika to z faktu, że średnica 3–8 mm bywa już uznawana za poszerzenie MPD przez niektórych autorów.

Pytanie 4–1.6: Kiedy należy rozważyć totalną pankreatoduodenektomię u pacjentów z PZT?

Odpowiedź

Totalna PD powinna być rozważona u pacjentów bez poszerzenia MPD, u których konwencjonalne, endoskopowe i wcześniejsze chirurgiczne leczenie bólu było niewystarczające (**1C, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

Totalna PD powinna się wiązać z autotransplantacją wysp trzustkowych (jeśli

dostępne). Szczególną grupą pacjentów ze wskazaniem do totalnej PD są pacjenci obarczeni wysokim ryzykiem raka trzustki (palacze, wrodzone PZT).

Pytanie 4–1.7: Jaka metoda operować pacjenta z PZT, z dolegliwościami bólowymi, poszerzonym MPD i prawidłowym wymiarem głowy trzustki?

Odpowiedź A

U tych pacjentów w celu zniesienia bólu należy wykonać boczną pankreatojejunostomię z wytworzeniem pętli Roux-en-Y oraz zabieg Freya (niska jakość dowodów) (**2B, duża zgodność**).

Odpowiedź B

Zarówno boczna pankreatojejunostomia z wytworzeniem pętli Roux-en-Y, jak i zabieg Freya zapewniają porównywalną kontrolę bólu u pacjentów z poszerzeniem MPD przy prawidłowym wymiarze głowy trzustki (**2B, duża zgodność**).

Komentarz

Istnieje jedno retrospektywne badanie porównujące efekty lecznicze zabiegu wytworzenia bocznej pankreatojejunostomii z wytworzeniem pętli Roux-en-Y w dwóch grupach chorych: z prawidłowym wymiarem głowy trzustki oraz z powiększoną głową trzustki. Dobry efekt leczniczy w pierwszej grupie wyniósł 27%, a w drugiej 81% ($p = 0,018$).

Pytanie 4–1.8: Czy skuteczność leczenia zabiegowego u pacjentów z PZT wiąże się z liczbą zabiegów? Jeżeli tak, to jaka jest wymagana liczba zabiegów rocznie w ośrodku?

Odpowiedź

Zaleca się chirurgiczne leczenie PZT w doświadczonym ośrodku, w którym wykonuje się dużą liczbę zabiegów w obrębie trzustki (**2C, duża zgodność**).

Komentarz

Większość ośrodków leczących chirurgicznie PZT jest zlokalizowanych w ośrodkach onkologicznych, gdyż liczba pacjentów z PZT wymagających leczenia chirurgicznego jest mniejsza niż liczba chorych na raka

trzustki. Minimalna liczba wykonanych zabiegów na trzustce powinna wynosić 10–20/rok.

Pytanie 4–1.9: Jakie znaczenie ma leczenie chirurgiczne w przypadku przydzwunastniczego PZT (*groove pancernitis*)?

Odpowiedź

Zabieg chirurgiczny powinien być przeprowadzony, jeżeli inne opcje terapeutyczne zawiodły. Chirurgia powinna mieć na celu zniesienie bólu i rozwiązać problem niedożywienia pacjenta (wzrost masy ciała), pod warunkiem zaprzestania spożywania przez niego alkoholu (2C, duża zgodność).

Pytanie 4–1.10: Jaki jest najlepszy moment na leczenie chirurgiczne u pacjentów z przydzwunastniczym PZT?

Odpowiedź

Początkowa terapia przydzwunastniczego PZT powinna być oparta na leczeniu zachowawczym oraz drenażu endoskopowym. Jeżeli ta strategia okaże się niewystarczająca, należy rozważyć leczenie chirurgiczne (2C, duża zgodność).

Pytanie 4–1.11: Jaka jest najlepsza metoda leczenia chirurgicznego w przydzwunastniczym PZT?

Odpowiedź

Najlepszą metodą jest PD (2C, duża zgodność).

Komentarz

Brakuje badań randomizowanych podejmujących ten problem. Argumentem za PD jest nieznacznie zwiększone ryzyko rozwoju raka trzustki w przydzwunastniczym PZT.

LECZENIE ZACHOWAWCZE PEI

Pytanie 4–2.1: Jakie są wskazania do enzymatycznej terapii zastępczej (PERT, *pancreatic enzyme replacement therapy*) u pacjentów z PZT?

Odpowiedź

Terapia PERT jest wskazana u pacjentów z PZT i PEI w przypadku występowania

objawów klinicznych lub wskaźników laboratoryjnych sugerujących zespół złego wchłaniania. Ocenę stopnia niedożywienia rekomenduje się w celu określenia objawów złego wchłaniania (1A, duża zgodność).

Komentarz

Wskazaniem do PERT jest biegunka tłuszczowa z wydalaniem tłuszczem w kale na poziomie 15 g/dobę, jak również występowanie innych objawów: utrata masy ciała, ciężkie wzdęcia, biegunka, ból brzucha, dyspepsja. Niedobory żywieniowe związane z PEI to: niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, prealbuminy, białka łączącego retinol, magnezu i innych związków. Jeżeli objawy nie są jednoznaczne, 4–6-tygodniowa terapia PERT może przynieść korzyści.

Pytanie 4–2.2: Jakie preparaty enzymatyczne są wskazane?

Odpowiedź

Preparatami z wyboru są mikro- lub mini-mikrosfery zamknięte w otoczce odpornej na działanie soku żołądkowego o wielkości < 2 mm (1B, duża zgodność).

Komentarz

Skuteczność PERT zależy od kilku czynników: stopnia wymieszania się z treścią pokarmową, procesu opróżniania żołądka, stopnia wymieszania się treści pokarmowej z sokiem trzustkowym i solami żółciowymi oraz od szybkości uwalniania enzymów w dwunastnicy. Na podstawie przeglądu Cochrane wykazano wyższą skuteczność mikrogranulek jelitowych niż tabletek dojelitowych w zakresie PERT.

Pytanie 4–2.3: Jak enzymy trzustkowe powinny być dostarczane do organizmu?

Odpowiedź

Doustna postać enzymów trzustkowych powinna być podawana wraz z posiłkiem i przekąskami (1A, duża zgodność).

Komentarz

Jeżeli więcej niż jedna kapsułka musi być spożyta wraz z posiłkiem, pierwszą należy przyjąć tuż przed posiłkiem, a drugą w czasie jego trwania.

Pytanie 4–2.4: Jaka jest optymalna dawka enzymów trzustkowych w przypadku PEI w przebiegu PZT?

Odpowiedź

Minimalna zalecana dawka lipazy trzustkowej przy głównych posiłkach wynosi 40 000–50 000 PhU, natomiast podczas spożywania przekąsek — połowę tej dawki (1A, duża zgodność).

Komentarz

Wyniki kilku ostatnich badań z randomizacją wykazały skuteczność PERT podczas stosowania mikrogranulek w dawce 40 000–80 000 PhU lipazy do głównego posiłku i połowę dawki do przekąski. Dodatkowo w tym badaniu wykazano, że stosowanie mikrogranulek w dawce 10 000–40 000 do każdego posiłku ma podobną skuteczność, co może wskazywać na brak zależności dawki do efektu dla tego rodzaju preparatów.

Pytanie 4–2.5: Jak można ocenić skuteczność PERT?

Odpowiedź

Skuteczność PERT można ocenić na podstawie zmniejszenia się nasilenia objawów złego wchłaniania (biegunka tłuszczowa, spadek masy ciała, wzdęcia) i normalizacji parametrów żywieniowych. U pacjentów nieodpowiadających na leczenie należy wykonać testy wydolnościowe (CFA, 13C-MTG-BT). (1B, duża zgodność).

Komentarz

Wyniki przeprowadzonych ostatnio badań wykazały, że zmniejszenie objawów klinicznych nie jest najważniejszym kryterium określającym skuteczność PERT. Sugeruje się ocenę parametrów odżywienia (antropometryczne i biochemiczne) w celu stwierdzenia skuteczności PERT. Niektóre badania wskazują, iż test lipidów znakowanych C14 jest miarodajnym narzędziem oceny skuteczności PERT.

Pytanie 4–2.6: Co należy zrobić w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie?

Odpowiedź

Należy zwiększyć dawkę enzymów lub wprowadzić inhibitor pompy protonowej (PPI, *proton-pump inhibitor*). Jeżeli ta strate-

gia zawiedzie, należy szukać innej przyczyny złego wchłaniania. (2B, duża zgodność).

Komentarz

Chociaż brakuje dowodów, doświadczenie wskazuje, że podwojenie, potrojenie dawki lipazy bywa korzystne dla pacjentów. Stosowanie H2-blokerów lub PPI zwiększa efektywność PERT, chociaż nieznana jest tego przyczyna. Pacjenci z PZT często mają zaburzoną florę bakteryjną w jelitach. Ten fakt należy rozważyć w przypadku występowania u pacjentów stosujących PERT objawów złego wchłaniania.

Pytanie 4–2.7: Czy należy stosować PPI jako dodatkowe leczenie u pacjentów z PEI?

Odpowiedź

Tylko w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na PERT (1B, duża zgodność).

Komentarz

Istnieje kilka badań z randomizacją wskazujących na pozytywny wpływ PPI na efekt leczniczy PERT w porównaniu z pacjentami stosującymi tylko terapię enzymatyczną. Są jednak również wyniki wskazujące na fakt braku korzyści z PPI podczas PERT.

LECZENIE ENDOSKOPOWE

Pytanie 4–3.1a: U których pacjentów należy rozważyć leczenie endoskopowe?

Odpowiedź

U pacjentów z niepowikłanym PZT z dolegliwościami bólowymi i poszerzonym MPD leczenie endoskopowe (ET, *endoscopic treatment*) stanowi terapię pierwszego wyboru. Odpowiedź kliniczna powinna być oceniona po 6–8 tygodniach. W przypadku złej odpowiedzi na leczenie zespół multidyscyplinarny (endoskopista, chirurg, radiolog) powinien omówić przypadek pacjenta i rozważyć leczenie chirurgiczne (2B, umiarkowana zgodność).

Pytanie 4–3.1b: Czy ET może być stosowana u pacjentów bezobjawowych?

Odpowiedź

Leczenie endoskopowe nie ma zastosowania u pacjentów z bezobjawowym i niepowikłanym PZT (2B, duża zgodność).

Komentarz

U pacjentów z niepowikłanym PZT bez dolegliwości bólowych nie wykazano korzyści z ET. Tym niemniej niektóre powikłania mogą wymagać jego zastosowania, nawet jeżeli nie manifestują objawów klinicznych, na przykład pseudotorbiele czy zwężenie dróg żółciowych.

Pytanie 4-3.1c: Jak w aspekcie czasu wykonania oraz skuteczności zabiegu i kosztów wypadła ET względem leczenia chirurgicznego?

Odpowiedź

Leczenie endoskopowe jest metodą pierwszego wyboru w większości przypadków PZT. Skuteczność ET jest niższa niż leczenia chirurgicznego (**2B, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

W jednym badaniu z randomizacją wykazano większą skuteczność drenażu pod kontrolą EUS względem chirurgii w zakresie kosztów, czasu pobytu w szpitalu oraz poprawy jakości życia chorych po 3 miesiącach od zabiegu. W czasie obserwacji wynoszącym średnio 18 miesięcy dane dotyczące jakości życia i objawów klinicznych były podobne w obu grupach.

Pytanie 4-3.1d: Którzy pacjenci najlepiej odpowiadają na ET?

Odpowiedź

Czynniki dobrze rokujące to: lokalizacja kamieni w głowie trzustki, brak zwężenia MPD, krótki okres trwania choroby, niska częstość napadów bólu przed ET (**2B, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

Innymi czynnikami rokującymi długoterminową dobrą odpowiedź na ból są zaprzestanie spożywania alkoholu i palenia tytoniu.

Pytanie 4-3.2a: Jakie są wskazania do litotrypsji zewnątrzustrojowej falą uderzeniową (ESWL, extracorporeal shock wave lithotripsy)?

Odpowiedź

Należy rozważyć ESWL w przypadku leczenia dużych kamieni (> 5 mm) zwęża-

jących MPD; po zabiegu powinna się odbyć endoskopowa ekstrakcja rozbitego kamienia. Zaleca się CT bez kontrastu w celu oceny lokalizacji, liczby i rozmiaru kamieni przed planowanym ESWL (**2C, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

Litotrypsja zewnątrzustrojowa falą uderzeniową jest „złotym standardem” w leczeniu niechirurgicznym kamieni w MPD i stanowi skuteczną metodę rozbijania kamieni w trzustce. W przeglądzie systematycznym wykazano 89-procentową skuteczność w rozbijaniu kamieni w grupie 1149 pacjentów. Zasadniczo nie zaleca się usuwania kamieni z przewodów trzustkowych przed wykonaniem ESWL.

Pytanie 4-3.2b: Jakie czynniki związane z kamieniem (rozmiar, lokalizacja) wpływają na większą skuteczność ESWL?

Odpowiedź

Litotrypsja zewnątrzustrojowa falą uderzeniową dotyczy kamieni w minimalnym wymiarze 2–5 mm; zabieg należy rozpoczynać w głowie trzustki, a potem w trzonie trzustki, co daje szansę na usuwanie kolejnych fragmentów rozbitego kamienia (**2C, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

Innymi czynnikami zwiększającymi szansę skutecznego usunięcia kamieni są: gęstość kamienia < 820 jednostek Hounsfielda, użycie sekretyny podczas ESWL, ECPW wykonane ponad 2 dni po ESWL.

Pytanie 4-3.2c: Jakie są wskazania do leczenia tylko przy użyciu ESWL?

Odpowiedź

Sama ESWL może być najbardziej ekonomiczną opcją terapeutyczną, ale jest przeznaczona dla ośrodków z dużym doświadczeniem (**2C, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

Litotrypsja zewnątrzustrojowa falą uderzeniową bez następowego ECPW może być przeprowadzona u pacjentów z niepowikłanym PZT. Wyniki dwóch badań wykazały

spontaniczne oczyszczenie MPD z kamieni w 70–88% u 350 chorych i zniesienie bólu na 44 miesiące u 78% pacjentów.

Pytanie 4–3.2d: Jakie są powikłania ESWL?**Odpowiedź**

Zapalenie trzustki jest najczęstszym powikłaniem ESWL (**2C, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

W badaniu oceniającym w grupie 634 pacjentów częstość występowania powikłań po ESWL stwierdzono 99 powikłań związanych z ESWL (15,5% chorych i 6,7% ESWL), w tym 16 sklasyfikowano jako średnie lub ciężkie (2,5% chorych).

Pytanie 4–3.2e: Jaka jest częstość występowania długoterminowych nawrotów bólu u pacjentów po ESWL bez endoskopii i z endoskopową ekstrakcją złogów po ESWL?**Odpowiedź**

Długoterminowe nawroty bólu wymagające leczenia przeciwbólowego występują u 5–45% pacjentów (**2C, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

Długoterminowe pełne lub częściowe zniesienie bólu po ESWL z następowym ECPW uzyskano u 70–96% pacjentów (na podstawie 5 retrospektywnych badań). W badaniu z randomizacją porównującym ESWL bez ECPW z ESWL z następowym ECPW nie wykazano różnic w długoterminowym zniesieniu bólu.

Pytanie 4–3.3a: Jak definiuje się dominujące zwężenie przewodu trzustkowego? Jakie są długoterminowe wyniki rozszerzania zwężenia z zastosowaniem pojedynczego czasowego stentu plastikowego i czasowym założeniem wielu stentów?**Odpowiedź**

Dominujące zwężenie MPD w głowie trzustki określa się jako zwężenie z proksymalnym rozszerzeniem > 6 mm średnicy lub

zwężenie uniemożliwiające przepływ kontrastu. Samo rozszerzanie zwężenia okazało się być niewystarczające, natomiast u pacjentów z czasowym założeniem plastikowego stentu wykazano w 2/3 przypadków długoterminowe korzyści (**1C, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

Rozszerzanie zwężenia MPD nie jest standardową opcją terapeutyczną, tak samo jak wprowadzenie pojedynczego stentu na krótki czas (6 miesięcy), nawet jeżeli wiąże się z balonowym rozszerzaniem. Na podstawie wyników 5 retrospektywnych badań wykazano, że poprawa w zakresie bólu po założeniu pojedynczego stentu dotyczy 62–83% pacjentów (grupa 348 pacjentów) ze średnim czasem obserwacji 24–69 miesięcy. Wyniki założenia wielu stentów plastikowych są zawarte w pojedynczym badaniu w grupie 19 pacjentów. Średnio pozostawiano jednocześnie 3 stenty na 7 miesięcy. Przeciętny czas obserwacji trwał 38 miesięcy, 84% pacjentów nie zgłaszało bólu.

Pytanie 4–3.3b: Jaki jest najbardziej odpowiedni typ stentu, jego długość i średnica?**Odpowiedź**

Zaleca się używanie prostych polietylenowych (8,5–10 Fr) możliwie najkrótszych stentów trzustkowych, dostosowanych do lokalizacji zwężenia MPD (**1C, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

Dobór stentu zależy od średnicy zwężenia, jego lokalizacji i kształtu MPD.

Pytanie 4–3.3c: Jaki jest najodpowiedniejszy czas wymiany stentu?**Odpowiedź**

Wymiana stentów może się odbywać w regularnych odstępach czasu lub na życzenie u pacjentów z nawrotem bólu i poszerzenia MPD (**1B, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

Preferowaną strategią jest wymiana na życzenie, gdyż nie da się przewidzieć, jak długo będzie trwała odpowiedź kliniczna na założony stent. W strategii na życzenie stent może być niewymieniany po 8–12 miesiącach.

Pytanie 4–3.3f: Jakie są wskazania do stentowania zwężeń w MPD oraz do niewprowadzania kolejnego stentu po usunięciu poprzedniego?

Odpowiedź

Zaleca się leczenie zwężeń w regionie głowy trzustki z towarzyszącym bólem poprzez założenie stentu na 12 miesięcy z przynajmniej jedną wymianą w okresie tego roku. Wskazaniem do niewymieniania stentu jest prawidłowy przepływ kontrastu i swobodne przejście cewnika o wymiarze 6 Fr przez rozszerzone zwężenie (**1B, duża zgodność**).

Komentarz

Metoda jednoczesnego zakładania wielu stentów plastikowych to kolejna opcja, ale jest ona bardziej złożona i nie była porównywana z metodą polegającą na zakładaniu jednego stentu.

Pytanie 4–3.3e: Jaka jest definicja opornego na leczenie zwężenia MPD i jak je leczyć?

Odpowiedź

Oporne na leczenie zwężenie MPD definiuje się jako objawowe dominujące zwężenie utrzymujące się przez rok po założeniu plastikowego stentu. Zalecaną metodą jest założenie wielu stentów lub założenie metalowego stentu samorozprężalnego (SEMS, *self-expandable metallic stent*) na okres 3–6 miesięcy (**1B, duża zgodność**).

Komentarz

Na podstawie przeglądu systematycznego wykazano podobną skuteczność w leczeniu opornych zwężeń dla SEMS i metody zakładania wielu stentów.

Pytanie 4–3.3f: Jakie są wskazania, długoterminowe wyniki i powikłania dla każdej z metod: założenie pojedynczego stentu, założenie wielu stentów, balonowe rozszerzanie?

Odpowiedź

Najczęściej używa się polietylenowego stentu o wymiarze 10 Fr dostosowanego do MPD, przy którego zastosowaniu objawy PZT nawracają zwykle po 6–12 miesiącach.

Cieńsze stenty < 8,5 Fr wiążą się z częstszymi hospitalizacjami z powodu bólu brzucha. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE) zaleca leczenie dominującego zwężenia MPD pojedynczym stentem o wymiarze 10 Fr z planowaną wymianą raz w roku. Jednoczesne założenie wielu stentów może być stosowane w przypadku opornego na leczenie zwężenia MPD po 12 miesiącach od założenia pojedynczego stentu (**1C, duża zgodność**).

Komentarz

Nie stosuje się rozszerzania balonowego zwężeń bez stentowania. To samo dotyczy zakładania stentu na krótki czas (6 miesięcy).

Pytanie 4–3.3g: Jakie są powikłania związane z zakładaniem stentów?

Odpowiedź

Zatkanie stentu i przemieszczenie stentu (**1B, duża zgodność**).

Komentarz

Zakładanie stentów do przewodu trzustkowego wiąże się z powikłaniami, takimi jak zatkanie stentu oraz jego przemieszczenia. Stent może się przemieścić dystalnie lub przedostać się do dwunastnicy, co wiąże się z ryzykiem perforacji ściany dwunastnicy.

Pytanie 4–3.4: Jakie są korzyści w zakresie skuteczności, kosztów i liczby powikłań endoskopowego leczenia zwężenia dróg żółciowych w przebiegu PZT w porównaniu z leczeniem chirurgicznym? Jakie są kryteria włączenia pacjenta do takich zabiegów?

Odpowiedź

Jednoczesne założenie wielu stentów plastikowych lub powlekanego SEMS cechuje się 90-procentową skutecznością w leczeniu zwężeń przewodu żółciowego wspólnego (PŻW). Zaleca się leczenie zwężenia w PŻW na podstawie objawów nawracającego zapalenia dróg żółciowych, żółtaczk mechanicznej lub trwałej cholestazy (> 1 miesiąca). Do zabiegów endoskopowych powinno się wybierać pacjentów, którzy akceptują wielokrotne ECPW, u których zabieg chirurgiczny jest obciążony dużym ryzykiem, a także z nadciśnieniem wrotnym. Nie powinno się stosować zakładania pojedynczego stentu (**2C, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

Zabieg chirurgiczny powinien być rozważony u pacjentów z guzem zapalnym głowy trzustki lub z podejrzeniem zmian nowotworowych. Główna metoda leczenia zwężenia dróg żółciowych polega na tymczasowym stentowaniu dróg żółciowych z regularną wymianą stentów plastikowych w ciągu jednego roku. W odległej obserwacji chorych po usunięciu stentów 10–38% pacjentów pozostawało bez zwężeń przy zastosowaniu pojedynczego stentu, 44–92% przy zastosowaniu wielokrotnego wprowadzenia stentów. W związku z tym pojedyncze stentowanie nie jest wskazane w tej chorobie. Stosowanie niepowlekanych SEMS również jest przeciwwskazane w związku z przyrastaniem tkanki utrudniającej usunięcie stentu.

Wynik badania z randomizacją porównującego metodę z wieloma stentami z metodą zakładania powlekanego SEMS wykazał wśród 60 pacjentów podobną skuteczność w leczeniu zwężeń dróg żółciowych u chorych z PZT w okresie 2 lat (90% v. 93%) oraz podobną liczbę powikłań (23% v. 29%).

U pacjentów z PZT nadużywających alkohol częściej występowały powikłania w związku z założonymi stentami, gdyż nie zjawiali się oni na zabieg usuwania stentów.

Pytanie 4-3.5: Jakie są wskazania do zabiegu endoskopowego u pacjentów pediatrycznych?

Odpowiedź

U dzieci z niepowikłanym PZT i zwężeniem w MPD zaleca się ET (**1C, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

Wyniki trzech dużych badań retrospektywnych wskazują, że ET zmniejsza ból związany z PZT u dzieci (w połączeniu z ESWL lub nie). Strategia „krok w górę” (*step-up*) również powinna być stosowana w leczeniu dzieci z PZT.

LECZENIE CHORYCH Z PSEUDOTORBIELAMI

Częstość występowania pseudotorbieli (PPC, *pancreatic pseudocyst*) w PZT szacuje się na 20–40%. Najczęściej dotyczy chorych

z alkoholowym PZT (70–78%), a w następnej kolejności pacjentów z idiopatycznym PZT (6–16%). W ciągu 6 tygodni PPC w przebiegu zaostrzenia PZT wchłaniają się spontanicznie w 40%, a komplikacje wymagające interwencji występują w 20% przypadków. Po 12 tygodniach samoistne wchłonięcie się PPC jest rzadkie, a komplikacje dotyczą 2/3 przypadków. Wzrost wymiaru PPC > 5 cm zwiększa ryzyko powikłań.

Pytanie 4-4.1: Jak powinno się leczyć chorych z pseudotorbielami?

Odpowiedź

Zaleca się stosowanie ET u pacjentów z niepowikłanymi przewlekłymi PPC, u których są wskazania do leczenia i torbiel znajduje się w zasięgu endoskopu. Drenaż przezbrodawkowy (TP, *trans-papillary*) jest metodą preferowaną w porównaniu z drenażem przezściennym (TM, *trans-muralis*) mniejszych PPC (< 6 cm) będących w komunikacji z MPD w głowie lub trzonie trzustki. Jeżeli zdecydowano się na drenaż TM, powinien on być wykonywany pod kontrolą EUS z zastosowaniem stentów typu *pig-tail* (**2A, duża zgodność**).

Komentarz

Wskazania do leczenia PPC obejmują: obecność objawów, komplikacje (zakażenie, krwawienie, rozerwanie) oraz ucisk sąsiednich narządów (żołądek, dwunastnica, przewody żółciowe). Leczenie bezobjawowych i niepowikłanych PPC jest nie wskazane. Przewlekłe PPC mogą być drenowane endoskopowo, przezskórnie lub chirurgicznie, przy czym metoda przezskórna powinna być zastosowana jedynie, jeżeli istnieją przeciwwskazania do dwóch innych metod.

Pytanie 4-4.2: Jaka metoda lecznicza jest zalecana w przewlekłych PPC?

Odpowiedź

Metoda endoskopowa. Drenaż TM powinno się wykonywać pod kontrolą EUS z zastosowaniem stentów typu *pig-tail* lub jeżeli stwierdzono elementy stałe w PPC z zastosowaniem stentu samorozprężalnego na czas minimum 2 miesięcy (**2A, duża zgodność**).

Komentarz

Wykonanie drenażu TP jest możliwe tylko w przypadku komunikacji pseudotorbieli z głównym przewodem trzustkowym, co ma miejsce w 40–66% przypadków PPC. Na podstawie wyników trzech badań bez randomizacji porównujących drenaż TM z TP wśród łącznej liczby 173 pacjentów wykazano, że TP wykonuje się u chorych z mniejszymi PPC oraz że wiąże się on z mniejszą liczbą powikłań (1,8% v. 15,4%). W przypadku nadciśnienia wrotnego zaleca się stosowanie TM pod kontrolą EUS, gdyż występuje mniejsze ryzyko krwawienia.

Pytanie 4–4.3: Czy EUS jest wymagana podczas wykonywania drenażu metodą TM?

Odpowiedź

Drenaż metodą TM powinien być wykonywany pod kontrolą EUS (**1B, duża zgodność**).

Komentarz

Endoskopowa ultrasonografia umożliwia ocenę ściany PPC, jej zawartości, lokalizacji oraz kontaktu z naczyniami.

Pytanie 4–4.4: Kiedy drenaż metodą TP jest preferowany względem TM?

Odpowiedź

Metodę TP preferuje się w przypadku mniejszych torbieli (< 6 cm) będących w komunikacji z MPD w głowie i trzonie trzustki albo jeżeli TM jest przeciwwskazane lub niemożliwe do wykonania (**2B, duża zgodność**).

Pytanie 4–4.5: Kiedy powinno się leczyć bezobjawową PPC?

Odpowiedź

Wówczas gdy osiąga ona wymiar > 5 cm i nie ulega wchłonięciu w ciągu 3–6 miesięcy (**2C, duża zgodność**).

Komentarz

Pseudotorbiel ze zwłókniałą ścianą o grubości > 5 mm w badaniach obrazowych kwalifikuje się do ET lub leczenia chirurgicznego. W wieloczynnikowej analizie wykazano, że wymiar PPC < 4 cm jest jedynym czynnikiem mogącym wskazywać na jej samoistne wchłonięcie się. Natomiast

wymiar PPC > 5 cm wiąże się z komplikacjami (zakażenie, krwawienie, rozerwanie) w 41%. W przypadku nowo wykrytej PPC powinno się obserwować chorego przez 6 tygodni obserwacji, jest to czas na samoistne wchłonięcie się PPC. Badania EUS lub MRI powinny być wykonane w celu rozróżnienia nowo formującej się PPC z wcześniej nierozpoznaną przewlekłą PPC.

Pytanie 4–4.6: Jaka jest rola biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej w przypadku zmian torbielowatych trzustki?

Odpowiedź

W przypadku podejrzenia zakażenia torbieli lub procesu nowotworowego powinno się zastosować biopsję aspiracyjną cienkoigłową (FNA, *fine needle aspiration*) (**2C, duża zgodność**).

Komentarz

Jeżeli wynik pobranego płynu wykaże duże stężenie antygenu rakowo-łódkowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*), czyli ponad 400 ng/ml, dużą lepkość, duże lub małe stężenie amylazy, obecność komórek nabłonkowych i kubkowych, należy podejrzewać występowanie śluzotwórczego gruczolaka torbielowatego (MCN, *mucinous cystic neoplasm*). Nowotwór ten częściej dotyczy kobiet w wieku 30–50 lat i jest zlokalizowany w ogonie trzustki. Brak cech inwazji wiąże się z dobrym rokowaniem, natomiast w przypadku obecności inwazji średnie przeżycie wynosi 45 miesięcy. W różnicowaniu należy brać pod uwagę również IPMN, którego potencjał złośliwości zależy od lokalizacji (przewody główny lub boczny) oraz od rozmiaru zmiany. W przypadku IPMN z przewodu głównego ryzyko transformacji złośliwej w ciągu 8 lat wynosi 52–92%, zawsze też powinien on być poddany resekcji. Ryzyko transformacji złośliwej w ciągu 8 lat dla IPMN z gałęzi bocznej wynosi 6–46%. Zmiany mniejsze niż centymetr z przewodu bocznego powinno się oceniać za pomocą MRI lub EUS raz w roku. Kontrolę zmian o wymiarach 1–3 cm bez cech podejrzanych (guzki ściany, poszerzenie p. Wirsunga, wysoki poziom dysplazji) można przeprowadzać co 6 miesięcy. Natomiast zmiany > 3 cm lub z podejrzanyymi cechami powinny być poddane resekcji. W celu zwiększenia

precyzyjności diagnostycznej można wykazać przy pomocy SpyGlass.

Pytanie 4–4.7: Jakie są wskazania do zabiegu chirurgicznego zmian torbielowych w trzustce?

Odpowiedź

Leczenie chirurgiczne powinno być przeprowadzone w przypadku podejrzenia zmian złośliwych (**1C, duża zgodność**).

Komentarz

W 2–3% badań CT jamy brzusznej stwierdza się przypadkowo obecność zmian torbielowych w trzustce, zaś w przypadku MRI jest to 10% wszystkich badań. Więcej niż 2/3 stanowią zmiany wrodzone lub PPC. Częstość PPC w PZT wynosi 20–40%, wśród pozostałych zmian torbielowych niebędących PPC 30% to łagodne torbielakogruczolaki surowicze, 45% to MCN, a 25% IPMN. Lity guz pseudobrodawkowaty lub rak groniasty (*acinic cell carcinoma*) występują natomiast rzadko.

Pytanie 4–4.8: Kiedy wykonuje się nieinwazyjne obrazowanie przewodu trzustkowego w PPC?

Odpowiedź

Obrazowanie przewodu trzustkowego (ECPW) może być wykonane przed zabiegami endoskopowym lub chirurgicznym (**2B, duża zgodność**). Powinno się odbyć pod osłoną antybiotykoterapii.

Pytanie 4–4.9: Jak na decyzje terapeutyczne dotyczące PPC wpływa obecność zmian lub kamieni w przewodzie trzustkowym?

Odpowiedź

W przypadku obecności w przewodzie trzustkowym kamieni lub zmian leczenie PPC powinno być częścią szerszej strategii terapeutycznej (**1B, duża zgodność**).

Komentarz

Względnym wskazaniem do leczenia PPC u pacjentów z PZT jest obecność kamieni lub zmian w przewodzie trzustkowym, gdyż w takim przypadku szansa na spontaniczne wchłonięcie się PPC wynosi 10–26%. Wiąże się to z ciągłym stanem zapalnym w trzustce.

Pytanie 4–4.10: Kiedy należy przeprowadzić stentowanie przewodu trzustkowego?

Odpowiedź

Endoskopowe założenie stentu do przewodu trzustkowego powinno być przeprowadzone u pacjentów z PPC w przypadku poszerzenia przewodu trzustkowego proksymalnie do zwężenia lub w przypadku tworzenia się przetoki (**2C, duża zgodność**).

Pytanie 4–4.11a: Jakie powinno być postępowanie w przypadku chorych na pseudotętniaki?

Odpowiedź

Powinno się leczyć chorych na pseudotętniaki powstałe wtórnie do PZT (**1C, duża zgodność**).

Pytanie 4–4.11b: Jaką metodę z wyboru stosuje się w leczeniu chorych z pseudotętniakami?

Odpowiedź

Embolizacja jest metodą z wyboru przy krwawiących pseudotętniakach (**1C, duża zgodność**).

Komentarz

Jeżeli w sąsiedztwie PPC wykryto pseudotętniaka, powinno się w pierwszej kolejności wykonać embolizację, zanim zostanie podjęta próba drenażu PPC.

Pytanie 4–4.12: Jaki jest minimalny czas nadzoru przed zabiegiem endoskopowym u chorych z PPC po ostrym epizodzie PZT?

Odpowiedź

W przypadku wystąpienia ostrego epizodu PZT i przy wcześniej niewykrytym PPC okres obserwacji powinien trwać 6 tygodni. Jest to czas na spontaniczne wchłonięcie się torbieli lub na jej uformowanie (**1B, duża zgodność**).

Komentarz

Badania MRI lub EUS pozwalają na odróżnienie nowo formującej się PPC od przewlekłej pseudotorbieli niezdiagnozowanej wcześniej.

BÓL W PZT

Pytanie 5-1: Jaka jest geneza bólu w PZT?

Odpowiedź A

Ból jest pierwszym objawem PZT u większości pacjentów (1B, duża zgodność).

Komentarz

Dawniej uważano, że ból w PZT wiąże się z zachodzącymi zmianami strukturalnymi w narządzie (np. kamienie w przewodzie, zwężenie przewodu) i podnosi ciśnienie w sąsiadujących tkankach. Chociaż może być to prawdą we wczesnej fazie choroby, to dość szybko ból staje się bardziej neurogenny, w związku ze zmianami w obrębie nerwów trzustkowych. Dlatego obecnie utrzymuje się, że ból w PZT ma charakter neuropatyczny.

Odpowiedź B

Nie ma dowodów na „wyczerpanie” się (*burn-out*) bólu wraz z postępem PZT u wszystkich chorych z PZT (2C, umiarkowana zgodność).

Komentarz

U pacjentów z idiopatycznym i alkoholowym PZT wykazano zmniejszenie bólu lub jego zanik w 64–77% w ciągu 12–25 lat. Wynik innego badania wykazał epizody nawracającego bólu u 50% pacjentów z alkoholowym PZT i u 38% z niealkoholowym PZT po upływie ponad 10 lat od rozpoznania choroby.

Odpowiedź C

Nie ma dowodów na związek między występowaniem niewydolności zewnętrznej i wewnętrzwydzielniczej a zmniejszeniem bólu (2C, umiarkowana zgodność).

Pytanie 5-2: Czy ból wpływa na jakość życia u pacjentów z PZT?

Odpowiedź

Nasilenie bólu i jego charakter (stały, przerywany) pogarszają jakość życia pacjentów z PZT (1A, duża zgodność).

Pytanie 5-3: Jaki rodzaj bólu i jego przyczyna powinny być poddawane ewaluacji w PZT?

Odpowiedź

Powikłania trzustkowe i pozatrzustkowe mogą powodować dolegliwości bó-

lowe i powinny być starannie ocenione w momencie zarówno diagnostyki PZT, jak i nasilenia objawów choroby (1B, duża zgodność).

Komentarz

Obecność patologii trzustkowych, takich jak kamica przewodu trzustkowego, zwężenia przewodu trzustkowego, guzy zapalne głowy trzustki, są traktowane jako istotne źródło bólu u pacjentów z PZT i powinny być podstawą do leczenia inwazyjnego.

Pytanie 5-4: Jak można ocenić ból u pacjentów z PZT?

Odpowiedź

Ból w PZT powinien być oceniony wielowymiarowo z uwzględnieniem stopnia nasilenia, charakteru oraz wpływu na codzienne funkcjonowanie i jakość życia chorego (1B, duża zgodność).

Komentarz

Nasilenie bólu można dokumentować na podstawie skali *Visual Analogue Scale* (VAS), dodatkowo należy ocenić charakter bólu (ciągły, przerywany) oraz częstość jego zaostrzeń. Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) zatwierdziła kwestionariusz QLQ-C30 dla pacjentów z PZT.

Pytanie 5-5: Czy zaprzestanie palenia tytoniu i spożywania alkoholu ma wpływ na ból u pacjentów z PZT?

Odpowiedź

Zaprzestanie spożywania alkoholu oraz prawdopodobnie zaprzestanie palenia zmniejszają ból u pacjentów z PZT (1B, umiarkowana zgodność).

Komentarz

Zaprzestanie spożywania alkoholu ma korzystny wpływ zarówno na przebieg choroby, jak i na występowanie bólu. W dodatku jest coraz więcej dowodów sugerujących, że tytoń jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju PZT. Brakuje jednoznacznych dowodów na związek bólu z zaprzestaniem palenia tytoniu.

Pytanie 5–6: Czy enzymatyczna terapia zastępcza jest zalecana w leczeniu bólu u pacjentów z PZT?

Odpowiedź

Enzymatyczna terapia zastępcza nie jest zalecana jako sposób leczenia bólu w PZT (**1B, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

Chociaż enzymatyczna terapia zastępcza nie jest wskazana w leczeniu bólu w PZT, może mieć korzystny wpływ na dolegliwości brzuszne związane z PEI.

Pytanie 5–7: Czy terapia antyoksydantami jest zalecana w leczeniu bólu u pacjentów z PZT?

Odpowiedź

Antyoksydanty nie są zalecane w leczeniu bólu w PZT (**1B, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

Wynik przeprowadzonego metodą ślepej próby dużego badania z randomizacją w Indiach wykazał korzystny wpływ na ból u pacjentów z PZT, jednak nie znalazł potwierdzenia w badaniu z Ameryki Północnej. Przyczyną tej rozbieżności mogą być różnice w badanej populacji: w Indiach pacjenci z zanikową zwapniałą trzustką i niedożywieniem (niedobór antyoksydantów), natomiast w Ameryce populacja z PZT poalkoholowym, bez niedożywienia. W związku z brakiem przekonujących dowodów nie można zalecić antyoksydantów w leczeniu bólu w PZT.

Pytanie 5–8: Jakie analgetyki są zalecane w leczeniu bólu u pacjentów z PZT?

Odpowiedź

Wytyczne dotyczące leczenia bólu u chorych z PZT są oparte na „drabinie analgetycznej” Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) (**1B, duża zgodność**).

Komentarz

Poziom I — preferowany jest paracetamol, nie zaleca się innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLZP) z po-

wodu niekorzystnego wpływu na przewod pokarmowy. Poziom II — tramadol okazał się skuteczniejszy na tym poziomie analgezji względem morfiny u pacjentów z PZT. Poziom III — silne opioidy, między innymi morfina.

Główną zasadą postępowania w leczeniu bólu jest używanie najmniejszej możliwej dawki i podawanie leków doustnie. System transdermalny nie jest zalecany jako leczenie I rzutu i powinien być zarezerwowany dla pacjentów mających problem z przyjmowaniem leków doustnie. Należy pamiętać, że leczenie opioidami prowadzi nie tylko do zaparć, ale też do objawów refluksu, wzdęć, zwiększenia objętości brzucha. Oszacowano, że u 5% pacjentów stosujących opioidy występuje zespół narkotycznego jelita, co paradoksalnie powoduje narastanie bólu brzucha przy zwiększaniu dawek opioidu. Leki wspomagające to różnorodna grupa, w skład której wchodzi antydepresanty, leki przeciwwymiotne, uspokajające, gabapentyna. Ze wszystkich wymienionych tylko w przypadku gabapentyny i pregabaliny dowiedziono w badaniu z randomizacją i grupą przyjmującą placebo skuteczność w leczeniu umiarkowanego bólu w PZT.

Pytanie 5–9: Czy leczenie endoskopowe jest pomocne w leczeniu bólu w PZT?

Odpowiedź A

Jest skuteczne u pacjentów z bólem związanym z zaporową postacią choroby oraz u pacjentów z poszerzeniem przewodu trzustkowego (**2C, umiarkowana zgodność**).

Odpowiedź B

Endoskopia może być użyteczna jako pomostowanie do leczenia chirurgicznego (**1B, umiarkowana zgodność**).

Odpowiedź C

Drenaż endoskopowy jest mniej skuteczny i daje krótkotrwały efekt w porównaniu z chirurgią (**1B, umiarkowana zgodność**).

Pytanie 5–10: Czy ESWL jest wskazana w leczeniu bólu w PZT?

Odpowiedź

Ma wskazanie tylko w przypadku, gdy przyczyną bólu jest kamień w głównym przewodzie trzustkowym (**2C, mała zgodność**).

Komentarz

W terapii bólu u pacjentów z PZT ESWL ma wskazanie w przypadku, gdy kamień zwęży przewód trzustkowy i gdy jest ograniczona możliwość usunięcia go endoskopowo (rozmiar, lokalizacja).

Pytanie 5–11: Czy są inne możliwości leczenia bólu w PZT?

Odpowiedź

W niektórych przypadkach PZT ból można leczyć za pomocą blokady spłotu trzewnego pod kontrolą EUS, blokady nerwu trzewnego, stymulacji rdzenia kręgowego i akupunktury (**1C, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

Blokada spłotu trzewnego pod kontrolą EUS nie może być terapią rutynową, gdyż redukcja bólu występuje u połowy pacjentów i w większości przypadków trwa 24 tygodnie. Inną metodą leczenia bólu o udokumentowanej skuteczności jest dooponowa podaż morfiny w ciągłym wlewie w pompie. Jednorazowa dawka 8 Gy radioterapii na region trzustki skutkowała brakiem objawów bólowych u 13 z 15 pacjentów z PZT. Stymulacja rdzenia kręgowego w regionie T6–T7 wykazała skuteczne uśmierzanie różnego rodzaju bólów trzewnych. Przechczaszkowa magnetyczna stymulacja to nieinwazyjna metoda, która okazuje się skuteczna w leczeniu przewlekłego bólu różnych narządów. Wyniki ostatnich badań wykazały skuteczność elektroakupunktury w leczeniu bólu pooperacyjnego.

Pytanie 5–12: Jakie jest optymalne podejście chirurgiczne w łagodzeniu bólu u pacjentów z PZT?

Odpowiedź

Resekcja, dekompresja i mieszane techniki chirurgiczne są skuteczne w uśmierzeniu bólu w 80% przypadków. W związku z brakiem badań z grupą kontrolną rola chirurgii wciąż jest jednak przedmiotem dyskusji (**1B, duża zgodność**).

Komentarz

Opcje leczenia chirurgicznego bólu w PZT podzielono na trzy grupy:

- dekompresja — zalecana u pacjentów ze zwężeniem MPD (> 7–8 mm) i bez guzów zapalnych. Zapewnia uśmierzanie

bólu u 66–91% pacjentów z małą liczbą powikłań (20%) i śmiertelności (2%). Długofalowe wyniki wskazują jednak nawrót bólu u 50% pacjentów;

- resekcja — zalecana u pacjentów z obecnością guza zapalnego lub zwężeniową postacią PZT z zajęciem trzonu lub ogona trzustki. Pankreatoduodenektomia zapewnia w długofalowej obserwacji uśmierzanie bólu u 75% pacjentów, liczba powikłań odległych sięga 20%;
- metody mieszane — polegają na usunięciu mas zapalnych z okolicy głowy trzustki i drenażu zwężonego odcinka przewodu trzustkowego (trzon i ogon). Najczęściej stosowaną metodą jest technika z zachowaniem dwunastnicy Begera lub metoda Freya. W badaniach z randomizacją wykazano, że metody mieszane w krótkim okresie uśmierzały ból u 70–100%, a w dłuższym — u 82–100% pacjentów.

Podsumowując, łączenie drenażu i resekcji głowy trzustki z zachowaniem dwunastnicy okazało się najlepszą metodą chirurgicznego leczenia bólu w PZT.

ODŻYWIANIE I NIEDOŻYWIENIE

Pytanie 6–1: Jakie jest ryzyko rozwoju niedożywienia u pacjentów z PZT i jakie są jego przyczyny?

Odpowiedź A

Niedożywienie jest powszechne u pacjentów z PZT (**2B, duża zgodność**).

Odpowiedź B

Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, anoreksja wtórna do bólu brzucha, nudności i wymioty, cukrzyca oraz nadużywanie alkoholu i innych substancji mogą doprowadzić do niedożywienia u pacjentów z PZT (**2C, duża zgodność**).

Komentarz

Zaleca się stosowanie diagnostycznych kryteriów niedożywienia na podstawie BMI < 18,5 kg/m², niezamierzonej utraty masy ciała (> 10% niezależnie od czasu lub > 5% w ciągu 3 miesięcy) połączonej z niskim BMI (< 20 kg/m² dla wieku < 70 lat oraz < 22 kg/m² dla wieku > 70 lat) lub niskiej beztłuszczowej masy ciała (FFMI, *fat-free mass index*) < 15 kg/m²

dla kobiet oraz $< 17 \text{ kg/m}^2$ dla mężczyzn. Niedozżywienie przejawia się jednak w wielu formach i sarkopenia lub niedobór składników odżywczych mogą wystąpić niezależnie od utraty masy ciała lub bardzo niskiego BMI.

Pytanie 6–2: Jak się wykrywa niedozżywienie u pacjentów z PZT?

Odpowiedź A

Pacjenci z PZT powinni być ocenieni na podstawie BMI, ale także za pomocą uniwersalnego narzędzia skringu niedozżywienia (MUST, *Malnutrition Universal Screening Tool*) lub szpitalnej skali oceny ryzyka niedozżywienia (NRS-2002, *Nutritional Risk Score*). U chorych z PZT powinno się również ocenić rodzaj diety, występowanie objawów związanych z niedozżywieniem oraz obecność objawów mogących zwiększyć ryzyko wtórnej anoreksji (**1B, umiarkowana zgodność**).

Odpowiedź B

U pacjentów z wodobrzuszem i obrzękami należy przeprowadzić dokładne badanie przedmiotowe, w którego skład powinny wchodzić: antropometryczny pomiar obwodu ramienia, fałdu skóry nad tricepsem oraz siła uchwytu ręki (**2B, umiarkowana zgodność**).

Odpowiedź C

Badania w kierunku niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, cynku, magnezu oraz stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) powinny także być brane pod uwagę (**2A, umiarkowana zgodność**).

Komentarz

Narzędzia oceny niedozżywienia MUST i NRS-2002 pozwalają zidentyfikować pacjentów, którzy odniosą korzyść z interwencji żywieniowej. Ich przydatność oceniano w badaniu z randomizacją z udziałem 212 pacjentów, w którym wykazano, że specjalistyczna konsultacja dietetyczna jest tak samo korzystna jak zastosowanie diety przemysłowej.

Pytanie 6–3: Jakie są rekomendacje dotyczące diety i podaży białka, tłuszczów i węglowodanów u pacjentów z PZT?

Odpowiedź A

Pacjenci dobrze odżywieni powinni stosować normalną zdrową dietę. Leczenie

PEI powinno być zastosowane u chorych z objawami niedozżywienia. Poprawę stanu odżywienia można uzyskać za pomocą oceny pacjenta pod tym kątem oraz indywidualnej konsultacji dietetycznej (**1B, duża zgodność**).

Odpowiedź B

Powinno się unikać diet z ograniczoną ilością tłuszczów i wysokowęglowodanowej (**1C, duża zgodność**).

Odpowiedź C

Dieta bazująca na małych, częstych i wysokoenergetycznych posiłkach powinna być zalecana w przypadku pacjentów z niedozżywieniem (**2C, duża zgodność**).

Odpowiedź D

Interwencja żywieniowa powinna być przeprowadzona razem z PERT (**2C, duża zgodność**).

Komentarz

Dowiedziano, że dieta dostarczająca 30–33% energii z tłuszczu dobrze tolerowana przez pacjentów z PEI. Dieta z ograniczoną ilością tłuszczów powinna być zalecana wyłącznie u pacjentów z biegunką tłuszczową, u których stosowanie PERT z IPP nie przyniosło oczekiwanego skutku. Stosowanie diety niskotłuszczowej może maskować objawy niedozżywienia. Błonnik w diecie powoduje zmniejszenie aktywności enzymów trzustkowych, co udowodniono w badaniu wśród 12 pacjentów z PZT, u których po stosowaniu błonnika doszło do istotnego zwiększenia ilości tłuszczu w kale. Z tego względu duże dawki błonnika nie są zalecane u pacjentów z PZT.

Pytanie 6–4: Czy doustne preparaty żywieniowe z lub bez triglicerydów średniołańcuchowych (MCT, *medium chain triglycerides*) są wskazane u pacjentów z PZT?

Odpowiedź A

U większości pacjentów z PZT nie jest wymagane stosowanie doustnych preparatów żywieniowych. Chorem niedożywionym, którzy nie są w stanie dostarczyć wymaganej ilości wartości odżywczych, zaleca się przyjmowanie doustnych preparatów żywieniowych (**2C, duża zgodność**).

Odpowiedź B

Preparaty zawierające MCT nie są zalecane (**2C, duża zgodność**).

Komentarz

Szacuje się, że 10–15% wszystkich pacjentów z PZT wymaga podaży doustnych preparatów żywieniowych, podczas gdy ponad 80% funkcjonuje na normalnej diecie ze stosowaniem PERT, jeżeli jest to wymagane. U pacjentów niedożywionych zawsze powinno się dążyć do żywienia drogą doustną, dlatego stosowanie doustnych preparatów żywieniowych u osób niedożywionych niebędących w stanie normalną dietą zapewnić sobie wystarczającej ilości składników odżywczych pozwala uniknąć żywienia pozajelitowego lub żywienia dojelitowego przez sondę.

Pytanie 6–5.1: Kiedy suplementacja mikroelementami jest wymagana w PZT?

Odpowiedź

Brakuje zaleceń dotyczących suplementacji witaminowej, gdyż nie ma wystarczającej liczby badań. Ocena kliniczna pod kątem niedoborów powinna być przeprowadzona wraz z adekwatnym stosowaniem PERT i interwencji żywieniowej (**1B, duża zgodność**).

Pytanie 6–5.2: Jak powinny być suplementowane mikroelementy?

Odpowiedź

Niedobór witaminy D powinien być uzupełniony drogą doustną lub przez pojedyncze włączenie domięśniowe (**2C, duża zgodność**).

Komentarz

Rozsądne wydaje się zastosowanie suplementacji witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach u pacjentów z małym stężeniem tych witamin we krwi wraz z objawami niedożywienia i złego wchłaniania, istnieje jednak niewiele badań oceniających skuteczność takiej suplementacji u pacjentów z niedoborami biochemicznymi. Podsumowując, jeżeli to możliwe, powinno się przeprowadzać oznaczenie stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach u chorych z PZT jako część oceny stanu odżywienia.

Pytanie 6–6: Kiedy żywienie pozajelitowe jest wskazane u pacjentów z PZT i w jakim celu powinno być wprowadzane?

Odpowiedź

Żywienie pozajelitowe jest wskazane u pacjentów z wtórnym do zwężenia dwunastnicy poszerzeniem żołądka z upośledzonym pasażem, z licznymi przetokami oraz u pacjentów z ryzykiem poważnego niedożywienia w związku z powikłaniem po operacji (**1C, duża zgodność**).

Komentarz

Żywienie dojelitowe wpływa na zachowanie prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego oraz budowę błony śluzowej, a także obniża ryzyko hiperglikemii, natomiast żywienie pozajelitowe zwiększa ryzyko infekcji cewnika i w konsekwencji sepsy. W związku z tym żywienie pozajelitowe jest wskazane tylko u pacjentów z blokadą opróżniania żołądka lub obecnością złożonych przetok.

Pytanie 6–7: Kiedy i w jakim celu jest wskazane żywienie dojelitowe?

Odpowiedź A

Żywienie dojelitowe jest wskazane u pacjentów, u których stosowanie doustnych preparatów żywieniowych nie zapewnia prawidłowego odżywienia (**2C, duża zgodność**).

Odpowiedź B

Zaleca się stosowanie sondy donosowej u pacjentów z dolegliwościami bólowymi, opóźnionym opróżnianiem żołądkowym, ciągłymi nudnościami i wymiotami. Żywienie dojelitowe przez jejunostomię jest zalecane u pacjentów wymagających żywienia dojelitowego dłużej niż 30 dni. Preparaty białkowe i MCT mogą być stosowane u pacjentów z PEI (**2C, duża zgodność**).

Odpowiedź C

Żywienie dojelitowe powinno być podawane razem z preparatami PERT (**2C, duża zgodność**).

Komentarz

Żywienie dojelitowe za pomocą sondy donosowej jest wskazane u pacjentów z bó-

lem popoślukowym, uporczywymi nudnościami i wymiotami, zwężonym przewodem trzustkowym lub nietolerujących żywienia dożoładkowego. Z sukcesem stosuje się sondę żywieniową donosową razem z donosową sondą odbarczającą żołądek.

Pytanie 6–8.1: Jakie jest ryzyko osteoporozy/osteopenii u pacjentów z PZT?

Odpowiedź

Pacjenci z PZT są w grupie obciążonej dużym ryzykiem rozwoju osteoporozy i osteopenii, a także niskonapięciowych złamań (**1B, duża zgodność**).

Pytanie 6–8.2: Jakie badania powinno się przeprowadzać u pacjentów z wysokim ryzykiem osteoporozy/osteopenii?

Odpowiedź

U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem powinno się regularnie przeprowadzać badanie densytometryczne razem z oznaczeniem stężenia 25-OH-D (**1C, duża zgodność**).

Pytanie 6–8.3: Jakie są zalecenia w prewencji i leczeniu osteoporozy/osteopenii?

Odpowiedź

Zaleca się stosowanie podstawowych środków prewencyjnych (dieta, podaż wapnia i witaminy D, ćwiczenia obciążeniowe, zaprzestanie spożywania alkoholu i palenia tytoniu) u pacjentów z PZT. U chorych z osteopenią zaleca się powtarzanie badania densytometrycznego co 2 lata. Pacjenci z osteoporozą powinni otrzymać odpowiednie leczenie na podstawie konsultacji specjalistycznych (**1C, duża zgodność**).

Komentarz

Przegląd systematyczny i metaanaliza wykazały na próbie 513 pacjentów z 10 badań, że 23,4% pacjentów z PZT ma osteoporozę, a 39,8% osteopenię. Na podstawie wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (AGA, *American Gastroenterological Association*) pacjenci z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, chorobą trzewną i po gastrektomii powinni mieć wykonane badanie densytometryczne,

jeżeli występuje u nich jeszcze jeden dodatkowy czynnik ryzyka osteoporozy. W odniesieniu do PZT, biorąc pod uwagę wysokie ryzyko osteoporozy, zalecenie wykonania densytometrii powinno być rozszerzone na wszystkich chorych.

CUKRZYCA W PZT

Cukrzyca związana z PZT jest klasyfikowana jako trzustkowa lub typu 3c (T3cDM, *type 3c diabetes mellitus*). Choroby zewnątrzwydzielnicze trzustki dające początek T3cDM to: łagodne i złośliwe choroby trzustki, hemochromatoza, mukowiscydoza, zwłóknienie kamicze, uraz trzustki, stan po resekcji trzustki, zanik lub rak trzustki.

Pytanie 7–1: Jakie jest ryzyko rozwoju T3cDM u pacjentów z PZT?

Odpowiedź

Częstość występowania T3cDM sięga od około 5% do ponad 80% w zależności od etiologii, regionu geograficznego, czasu trwania choroby. Wydaje się powszechnym powikłaniem zarówno idiopatycznej/tropikalnej PZT, jak i alkoholowej PZT (**1B, duża zgodność**).

Komentarz

Wyniki kilku badań wskazują na większe ryzyko występowania T3cDM u pacjentów z alkoholową etiologią PZT, cukrzyca była jednak rozpoznawana jako rzadkie powikłanie u pacjentów z alkoholowym PZT w Australii (5%) i Południowej Korei (7%). Tymczasem u pacjentów z tropikalnym i idiopatycznym PZT w Malezji i Południowych Indiach częstość występowania T3cDM szacuje się na 50% i 55% przypadków. W innym badaniu u 21 pacjentów z AIP przed steroidoterapią cukrzyca występowała w 24%, po steroidoterapii rozpoznawano ją u 48% pacjentów. We francuskim badaniu w grupie 200 chorych z wrodzoną postacią PZT T3cDM rozwijała się u 26%.

Pytanie 7–2: Jakie czynniki zwiększają ryzyko rozwoju cukrzycy w PZT?

Odpowiedź A

Ryzyko rozwoju cukrzycy zwiększa się u pacjentów po zabiegach chirurgicznych i wraz z wiekiem (**1B, duża zgodność**).

Odpowiedź B

Istnieją dowody wskazujące na związek palenia tytoniu z występowaniem cukrzycy u pacjentów z PZT. Większość badaczy zwraca uwagę na związek obecności zwapnień z występowaniem cukrzycy w PZT (**1C, duża zgodność**).

Odpowiedź C

W większości badań wskazuje się na wzrost ryzyka cukrzycy wraz z czasem trwania choroby (**1B, duża zgodność**).

Odpowiedź D

Istnieją badania wskazujące na związek płci i wywiadu rodzinnego z rozwojem cukrzycy w PZT (**2A, duża zgodność**).

Odpowiedź E

Brakuje wystarczających dowodów na związek BMI i niedoboru cynku z rozwojem cukrzycy (**2C, duża zgodność**).

Odpowiedź F

Brakuje dowodów na wpływ diety bogatej w tłuszcze na rozwój cukrzycy w PZT (**2C, duża zgodność**).

Odpowiedź G

Nie ma związku mutacji genetycznych z rozwojem cukrzycy w PZT (**1B, duża zgodność**).

Komentarz

Chirurgia — ryzyko rozwoju cukrzycy u pacjentów po zabiegach operacyjnych wynosi 37%. Typ zabiegu może mieć wpływ na rozwój cukrzycy. Wskaźnik dystalnej pankreatektomii w przypadku ryzyka rozwoju cukrzycy wynosi 2,4. Innym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy u pacjentów z PZT po zabiegach chirurgicznych jest wyjściowy wysoki wskaźnik BMI i duże stężenie HbA1C.

Zwapnienia — u pacjentów ze zwapnieniami ryzyko rozwoju cukrzycy wynosi od 3,2 (pacjenci chirurgiczni) do 7,7 (idiopatyczne PZT).

Czas trwania choroby — 50-procentowe ryzyko rozwoju cukrzycy po 10 latach trwania choroby i 83% po 25 latach trwania choroby. Potrzeba insulinoterapii wzrasta z 26% do 53% w tym samym przedziale czasowym.

Wiek — we wrodzonym PZT średni wiek wystąpienia cukrzycy wyniósł 38 lat.

Płeć — różnorodność dla płci dowiedziono w jednym badaniu, w którym cukrzyca rozwinęła się u 42,4% mężczyzn w porównaniu z 27,8% kobiet z PZT.

Pytanie 7-3: Jak diagnozować T3cDM?

Odpowiedź A

Wstępna ocena pacjentów z PZT powinna obejmować oznaczenie stężeń glukozy i HbA1C. Kryterium rozpoznania stanowi stężenie glukozy na czczo > 126 mg/dl lub HbA1C > 6,5% (**1A, duża zgodność**).

Odpowiedź B

Wartość HbA1C < 6,5% nie wyklucza T3cDM i powinno się również oznaczyć stężenie glukozy na czczo (**1B, duża zgodność**).

Odpowiedź C

W przypadku wątpliwości należy wykonać test obciążenia 75 g glukozy (**1C, duża zgodność**).

Pytanie 7-4: Jak odróżnić T3cDM od cukrzycy typu 1 i 2?

Odpowiedź A

Cechą specyficzną dla T3cDM jest brak sekrecji polipeptydu trzustkowego w odpowiedzi na przyjmowane pokarmy (**1C, duża zgodność**).

Komentarz

Rozróżnienie wymienionych postaci choroby nie jest łatwe. W celu ułatwienia różniczenia T3cDM od innych typów cukrzycy załączono poniższe kryteria. Kryteria duże:

- ustalone rozpoznanie PZT,
- brak przeciwciał związanych z cukrzycą typu 1.

Kryteria małe:

- upośledzona funkcja komórek beta wysp trzustkowych (wskaźnik C-peptyd/glukoz),
- brak insulinooporności,
- upośledzona sekrecja inkretynowa (peptyd glukagonopodobny GLP-1, polipeptyd trzustkowy),
- niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i obecność niedoboru mikroelementów.

Odpowiedź B

W celu dokładnego rozpoznania typu cukrzycy przynajmniej raz powinny być wykonane badania laboratoryjne: przeciwciała związane z cukrzycą typu 1, wskaźnik C-peptyd/glukoz, ocena zewnątrzwydzielnicza trzustki i badania obrazowe trzustki (**1C, duża zgodność**).

Pytanie 7-5.1: Jaka jest częstość występowania ostrych powikłań w T3cDM?

Odpowiedź

Prowadzenie leczenia chorych na T3cDM jest trudne ze względu na ryzyko wystąpienia potencjalnie poważnych powikłań, takich jak: hipoglikemia, kwasica ketonowa. Jedna czwarta pacjentów z T3cDM ma duże wahania stężenia glukozy (**1C, duża zgodność**).

Pytanie 7-5.2: Jaka jest częstość przewlekłych powikłań cukrzycy u pacjentów z T3cDM?

Odpowiedź A

Mikroangiopatie to częste powikłanie T3cDM oraz innych typów cukrzycy. Liczba przypadków retinopatii jest porównywalna do cukrzycy typu 1 i jej częstość zwiększa się wraz z czasem trwania choroby (**1B, duża zgodność**).

Odpowiedź B

Wczesne objawy niewydolności nerek, takie jak mikroalbuminuria lub hiperfiltracja kłębuszkowa, są podobne jak w cukrzycy typu 1. Natomiast makroalbuminuria i jawna choroba nerek występują rzadko (**1B, duża zgodność**).

Odpowiedź C

Neuropatia w T3cDM również jest opisywana jako częste powikłanie (**1B, duża zgodność**).

Odpowiedź D

Cukrzyca typu 3c nie wiąże się z powikłaniami dużych naczyń (**2B, duża zgodność**).

Komentarz

Uznaje się, że T3cDM nie wiąże się z powikłaniami dużych naczyń, gdyż współistnienie PEI, małego stężenia cholesterolu i mniejszej liczby przyswajanych kalorii obniża ryzyko chorób naczyniowych serca.

Pytanie 7-6: Jakie jest optymalne leczenie farmakologiczne T3cDM?

Odpowiedź A

Leczenie powinno polegać na zachęceniu chorych do zmiany trybu życia, co może zmniejszyć liczbę epizodów hipoglikemii.

U pacjentów z poważnym niedożywieniem powszechna jest insulinoterapia jako leczenie pierwszego wyboru w związku z efektem anabolicznym insuliny (**1C, duża zgodność**).

Odpowiedź B

Jeżeli hipoglikemia jest łagodna i współistnieje z insulinopornością, leczeniem z wyboru mogą być preparaty metforminy (jeżeli nie ma przeciwwskazań) (**1C, duża zgodność**).

Odpowiedź C

Ważne jest ustalenie odpowiedniej terapii PERT (**1C, duża zgodność**).

Komentarz

U pacjentów nadużywających alkohol metformina jest przeciwwskazana w związku z dużym ryzykiem kwasicy mleczanowej.

INNE LEKI DOUSTNE W TERAPII CUKRZYCY U PACJENTÓW Z PZT

Pochodne sulfonylomocznika — w związku z zwiększonym ryzykiem hipoglikemii nie są zalecane.

Glinidy — zwiększają ryzyko hipoglikemii, jednak z uwagi na krótki okres półtrwania można je stosować jako terapię pomostową w momencie przejścia na insulinoterapię.

Pochodne tiazolidyny — powinno się ich unikać z powodu działań niepożądanych (złamanie kości, odwodnienie, zastoinowa niewydolność serca).

Inhibitory alfa-glukozydazy — mogą nasilać PEI, nie powinny więc być stosowane.

Leki inkretynowe — istnieją doniesienia na temat częstych istotnych powikłaniach żołądkowo-jelitowych. Dodatkowo trwa dyskusja nad zwiększonym ryzykiem zapalenia trzustki przy stosowaniu tych leków.

Inhibitory sodozależnego kotransportera 2 glukozy (SGLT-2) — przywracają normoglikemii w kwasicy ketonowej u pacjentów z niedoborem insuliny (cukrzyca typu 1 i T3cDM).

U większości pacjentów nie stwierdza się odpowiedzi na leczenie doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi i powinno się u nich zastosować insulinoterapię, na przykład dwa razy dziennie insuliną mieszaną lub intensywną insulinoterapię.

OCENA JAKOŚCI ŻYCIA PACJENTÓW Z PZT

Pytanie 8-1: Jak powinno się oceniać status palacza u pacjentów z nowo rozpoznanym PZT?

Odpowiedź

Nie ma wiarygodnych kwestionariuszy pozwalających ocenić status palacza (**2C, duża zgodność**).

Komentarz

Kwestionariusz NAPS2 klasyfikuje status palacza jako nigdy niepalącego (< 100 papierosów przez całe życie) i kiedykolwiek palącego (> 100 papierosów przez całe życie). Kiedykolwiek palących dzieli się na dwie grupy: w przeszłości palący i obecnie palący. Liczba wypalonych papierosów poniżej paczki dziennie i więcej niż paczkę dziennie. Liczba paczkołat jest obliczana na podstawie liczby wypalanych papierosów dziennie i rozróżniona na < 12, 12–35, > 35 paczkołat. „Europejskie wytyczne dotyczące zaprzestania palenia papierosów” zalecają zadanie pacjentowi poniższych pytań w celu oceny statusu palacza:

1. Czy kiedykolwiek paliłeś?
2. Ile papierosów wypaliłeś przez całe swoje życie? Czy jest to mniej niż 100?
3. Czy kiedykolwiek paliłeś codziennie/ /w pewne dni/w określonych sytuacjach? I jakie to były sytuacje?
4. Ile lat palisz?
5. Ile palisz papierosów dziennie?
6. Od jak długiego czasu (miesiące/dni) nie palisz?

Definicja: codzienny palacz — pali codziennie od 3 miesięcy; palacz okazjonalny — pali, ale nie codziennie; niepalacz — osoba, która wypaliła w swoim życiu mniej niż 100 papierosów; były palacz — nie pali od 6 miesięcy.

Pytanie 8-2: Jakie są najskuteczniejsze metody leczenia uzależnienia od nikotyny u pacjentów z PZT?

Odpowiedź

Składowymi leczenia pacjentów uzależnionych od nikotyny jest kombinacja terapii edukacyjnej, behawioralnej i medycznej (**1A, duża zgodność**).

Komentarz

W planowaniu leczenia pomocne są kroki znane jako 5 A:

- Pytaj (*Ask*): konsekwentnie identyfikuj osoby palące w swoim otoczeniu.
- Doradzaj (*Advise*): silnie naciskaj na osoby palące, aby rzuciły palenie.
- Oszacowywuj (*Assess*): oceniaj wolę palacza do rzucenia palenia.
- Wspieraj (*Assist*): wspieraj w rzuceniu palenia (dostarczaj wsparcia konsultacyjnego i medycznego).
- Organizuj (*Arrange*): zapewnij dalszy kontakt w celu nadzoru nad palaczem.

Na podstawie przeglądów systematycznych wykazano, że kombinacja konsultacji i farmakoterapii jest skuteczniejsza niż obie metody osobno. W pierwszej linii leczenia stosuje się nikotynową terapię zastępczą bupropionem i warenikliną. Drugą stanowi leczenie klonidyną i amitryptyliną.

Pytanie 8-3.1: Jak palenie tytoniu wpływa na rozwój PZT?

Odpowiedź

Istnieją pewne dowody wskazujące na korzystny wpływ rzucenia palenia i zaprzestania spożywania alkoholu na przebieg PZT (**1C, duża zgodność**).

Komentarz

Donosi się, że pacjenci z ciągłym bólem w PZT są w większości palaczami. Zaprzestanie palenia wiąże się z większą skutecznością zbiegów endoskopowych w leczeniu bólu.

Pytanie 8-3.2: Jaki wpływ na przebieg PZT ma zaprzestanie palenia i spożywania alkoholu?

Odpowiedź

Palenie wydaje się niezależnym czynnikiem etiologicznym w rozwoju PZT (**1C, duża zgodność**).

Komentarz

Istnieją dowody z badań obserwacyjnych wskazujące na to, że wczesne zaprzestanie palenia tytoniu zmniejsza ryzyko wystąpienia zwapnień w późniejszym okresie choroby.

Pytanie 8-4: Jak ocenia się jakość życia u pacjentów z PZT?

Odpowiedź

Walidowane kwestionariusze powinny być zastosowane w celu oceny jakości życia u pacjentów z PZT (**1A, duża zgodność**).

Komentarz

U pacjentów z PZT najczęściej wykorzystuje się następujące kwestionariusze: krótka ankieta zdrowotna (SF-36, *Short Form Health Survey*) i jej krótsza wersja SF-12; EORTC QLQ-C30 (*EORTC Quality of Life Questionnaires*) z lub bez dodatkowego kwestionariusza QLQ-PAN26; Indeks Gastroenterologicznej Jakości Życia (GIQLI, *Gastrointestinal Quality of Life Index*). Do oceny bólu służy na przykład skala VAS.

Pytanie 8–5: Kiedy ocenia się jakość życia u pacjentów z PZT?

Odpowiedź A

Jakość życia związana ze zdrowiem powinna być oceniona w momencie rozpoznania choroby i podczas każdej kolejnej wizyty w ramach nadzoru (**2C, duża zgodność**).

Odpowiedź B

Ocena jakości życia powinna być traktowana jako punkt końcowy w badaniach klinicznych dotyczących PZT (**2B, duża zgodność**).

Komentarz

Kwestionariusze oceniające jakość życia pozwalają na wykrycie czynników wpływających negatywnie na jakość życia pacjenta z PZT: ból, niskie BMI, wcześniejsza emerytura, bezrobocie, depresja, zmęczenie, lęk o przyszłość. Ocena jakości życia powinna być przeprowadzana podczas wizyt kontrolnych, dzięki czemu może wpłynąć na ewentualną modyfikację leczenia w przypadku pogorszenia się jakości życia pacjenta.

Pytanie 8–6: Które kwestionariusze powinny być wykorzystane w celu oceny jakości życia u pacjentów z PZT?

Odpowiedź

SF-36 i jego krótsza wersja SF-12, EORTC QLQ-C30 z lub bez dodatkowego

kwestionariusza QLQ-PAN26 oraz GIQLI. Wypełnienie SF-36 zajmuje około 12 minut, a SF-12 tylko 2 minuty, co czyni je dobrymi narzędziami szybkiej oceny w codziennej zajmującej praktyce klinicznej (**1C, duża zgodność**).

Komentarz

Podczas projektowania badania klinicznego kwestionariusze QLQ-C30 i SF-36 są najczęściej stosowane w celu oceny jakości życia u pacjentów z PZT.

PODSUMOWANIE

Wytyczne HaPanEU/UEG dotyczące postępowania w PZT opracowane zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach są wynikiem międzynarodowej, multidyscyplinarnej współpracy. Omawiane zalecenia dostarczają rekomendacji w kluczowych kwestiach medycznego i chirurgicznego postępowania w PZT połączonymi z komentarzami uwzględniającymi dane z dostępnej literatury i opinie wybitnych europejskich pankreatologów.

Obecnie należy się skupić na rozpowszechnieniu i wprowadzeniu do praktyki klinicznej powyższych wytycznych, co nie będzie łatwe. Wyniki kilku badań wykazały, że często jest to działanie suboptymalne, przynajmniej odnośnie do OZT, dlatego wymaga ciągłego i wspólnego wysiłku, zwłaszcza że w gastroenterologii w odróżnieniu od innych dyscyplin wytyczne często nie spotykają się z ogólną akceptacją i nie są powszechnie stosowane. Aby temu zapobiec, powyższe rekomendacje będą dostępne bezpłatnie online oraz w postaci aplikacji na telefon.

Wytyczne oparte na faktach HaPanEU/UEG dotyczące postępowania w PZT powinny skutkować ujednoczeniem schematów postępowania terapeutycznego w praktyce klinicznej i poprawą wyników leczenia pacjentów w całej Europie.