

Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii oraz Polskiego Klubu Trzustkowego

Roland Kadaj-Lipka¹, Michał Lipiński¹, Krystian Adrych², Marek Durlik³, Anita Gąsiorowska⁴, Mirosław Jarosz⁵, Grażyna Jurkowska⁶, Ewa Małecka-Panas⁷, Grzegorz Oracz⁸, Mariusz Rosołowski⁶, Barbara Skrzydło-Radomańska⁹, Renata Talar-Wojnarowska⁷, Grażyna Rydzewska^{1,10}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie

²Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

³Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie

⁴Klinika Gastroenterologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM-CSW w Łodzi

⁵Klinika Chorób Metabolicznych i Gastroenterologii Instytutu Żywności i Żywienia w Warszawie, Oddział Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii Mazowieckiego Szpitala Bródnowskiego

⁶Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

⁷Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁸Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywienia i Pediatrii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

⁹Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

¹⁰Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Oryginał:

Kadaj-Lipka R., Lipiński M., Adrych K., Durlik M., Gąsiorowska A., Jarosz M., Jurkowska G., Małecka-Panas E., Oracz G., Rosołowski M., Skrzydło-Radomańska B., Talar-Wojnarowska R., Rydzewska G. Diagnostic and therapeutic recommendations for chronic pancreatitis. Recommendations of the Working Group of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish Pancreas Club. *Gastroenterology Rev* 2018; 13 (3): 167–181. DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2018.78067>.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie trzustki, endosonografia, enzymatyczna terapia substytucyjna, leczenie endoskopowe, leczenie chirurgiczne, rak trzustki, wytyczne, Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne, Polski Klub Trzustkowy.

Adres do korespondencji: Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit, CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, Polska

Streszczenie

W poniższym opracowaniu przedstawiono najnowsze zalecenia oraz rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii oraz Polskiego Klubu Trzustkowego. Rekomendacje dotyczą: diagnostyki przewlekłego zapalenia trzustki, autoimmunologicznego zapalenia trzustki, postępowania zachowawczego, leczenia bólu oraz niewydolności zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczej trzustki, leczenia przewlekłego zapalenia trzustki metodami endoskopowymi, chirurgicznymi oraz nadzoru onkologicznego w przewlekłym zapaleniu trzustki. Obecne opracowanie nawiązuje do polskich rekomendacji opublikowanych w 2011 r. i stanowi ich uaktualnienie oraz uzupełnienie. Wszystkie zalecenia zostały poddane głosowaniu ekspertów Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii oraz Polskiego Klubu Trzustkowego, którzy oceniali je każdorazowo w pięciostopniowej skali, gdzie I oznaczało akceptację w całości, II – akceptację z pewnym zastrzeżeniem, III – akceptację z poważnym zastrzeżeniem, IV – odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem oraz V – odrzucenie w całości. Wyniki głosowania wraz z krótkim komentarzem zamieszczono przy każdym głosowanym zaleceniu. Dodatkowo grupa ekspertów oceniła wartość badań klinicznych, na których oparte są sformułowane stwierdzenia w skali od A do C, gdzie A oznacza wysoką wartość (stwierdzenia oparte na metaanalizach i na randomizowanych badaniach klinicznych), B – średnią wartość (stwierdzenia oparte na badaniach klinicznych i badaniach obserwacyjnych), C – niską wartość (stwierdzenia oparte głównie na opinii ekspertów).

Wstęp

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest chorobą zapalną, która powoduje postępujące i nieodwracalne uszkodzenie mięszu narządu, prowadzące do jego zaniku i włóknienia oraz stopniowego rozwoju niewydolności zewnątrzwydzielniczej i wewnątrzwydzielniczej trzustki. Częstość występowania PZT w Polsce wzrasta; roczna zapadalność wynosi według niektórych danych 10,7 na 100 000 mieszkańców, średnia zachorowalność – 5–10 chorych na 100 000 osób, a występowanie PZT w Polsce wzrosło z 12,3 na 100 000 w 1982 r. do 56,3 na 100 000 osób w 2001 r. [1–3]. W patogenezie choroby rozważa się udział wielu zarówno pewnych, jak i potencjalnych czynników ryzyka.

W obrazie klinicznym u większości chorych przeważają dolegliwości bólowe brzucha, zwykle napadowe, nawracające w postaci epizodów trwających krócej niż 10 dni, po których następuje dłuższy okres bezbólowy (częściej w postaci późno pojawiającego się idiopatycznego PZT). Dolegliwości mogą mieć również postać przewlekłą o znacznym nasileniu, mogą być przedzielone 1–2-miesięcznymi okresami bezbólowymi (częściej w przypadku etiologii alkoholowej oraz postaci wcześniej pojawiającego się zapalenia idiopatycznego). W zaawansowanym stadium choroby pojawiają się objawy niewydolności narządu w postaci zaburzeń trawienia i wchłaniania oraz cukrzycy.

Niniejsze opracowanie nawiązuje do polskich rekomendacji opublikowanych w 2011 r. i stanowi ich uaktualnienie i uzupełnienie [4].

Metodologia opracowania wytycznych

W obecnym opracowaniu sformułowano i omówiono 40 stwierdzeń dotyczących terminologii, diagnostyki oraz leczenia zachowawczego, endoskopowego i chirurgicznego.

Uwzględniono również podstawowe informacje na temat postępowania w autoimmunologicznym zapaleniu trzustki.

Stopień akceptacji przedstawionych stwierdzeń oceniono na podstawie wyników głosowania grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii oraz Polskiego Klubu Trzustkowego. Poziom poparcia dla każdego stwierdzenia wyrażono w pięciostopniowej skali przedstawionej w tabeli 1.

Dodatkowo grupa ekspertów oceniła wartość badań klinicznych, na których oparte są sformułowane stwierdzenia, w skali przedstawionej w tabeli 2.

Wytyczne

Przeładowe zdjęcie rentgenowskie jamy brzusznej (RTG) oraz ultrasonografia przez powłoki brzucha (USG) mogą być pomocne w rozpoznawaniu zaawansowanego przewlekłego zapalenia trzustki (PZT). Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów A

Przeładowe zdjęcie rentgenowskie jamy brzusznej jest tanim i łatwo dostępnym sposobem obrazowania, który umożliwia stwierdzenie ogniskowych lub rozszanych zwapnień w rzucie trzustki. Ograniczenie metody wynika z faktu, że zwapnienia obserwuje się jedynie u 30–40% chorych na PZT, ich wystąpienie świadczy o zaawansowanym stadium choroby oraz jest możliwe w przebiegu innych patologii, w tym guzów i zmian pourazowych tej okolicy. U dzieci bardzo rzadko obserwuje się zmiany w RTG jamy brzusznej, dlatego nie zaleca się wykonywać u nich tego badania rutynowo. Przebrazna ultrasonografia jest nieinwazyjną, szeroko rozpowszechnioną i dobrze tolerowaną metodą umożliwiającą rozpoznanie PZT ze znaczną czułością (48–96%) i swoistością (75–90%). Uwidacznia poszerzone światło przewodu Wirsunga (PW), zwapnienia (szczególnie wielkości > 5 mm) oraz torbiele rzekome [5], nie pozwala jednak na stwierdzenie wczesnych zmian [6]. U dzieci preferowaną metodą diagnostyczną PZT jest przebrzazna ultrasonografia ze względu na potencjalną szkodliwość promieniowania rentgenowskiego.

Rekomendowaną metodą rozpoznawania wczesnych zmian PZT jest endosonografia (EUS) ze względu na największą skuteczność diagnostyczną. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów B

Endosonografia cechuje się największą czułością (85–100%) oraz bardzo dużą, ustępującą jedynie endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW), swoistością (85–100%) w rozpoznawaniu PZT [5]. Postu-

Tabela 1. Pięciostopniowa skala poziomu poparcia dla każdego stwierdzenia

Kategoria	Poziom poparcia
I	akceptacja w całości
II	akceptacja z pewnym zastrzeżeniem
III	akceptacja z poważnym zastrzeżeniem
IV	odrzućenie z pewnym zastrzeżeniem
V	odrzućenie w całości

Tabela 2. Skala wiarygodności danych

Kategoria	Wiarygodność danych
A	wysoka (dane oparte na metaanalizach i na randomizowanych badaniach klinicznych)
B	średnia (dane oparte na badaniach klinicznych i badaniach obserwacyjnych)
C	niska (dane oparte głównie na opinii ekspertów)

gując się obecnie zalecaną klasyfikacją z Rosemont, można rozpoznać pewne lub prawdopodobne PZT, stwierdzić zmiany nieokreślone, a także jednoznacznie wykluczyć chorobę na podstawie konstelacji tzw. dużych i małych kryteriów. Do kryteriów dużych zalicza się: ogniska o wzmożonej echogeniczności z cieniem akustycznym, złogi w PW oraz budowę płacikową typu plastra miodu. Kryteria małe to: stwierdzenie torbieli, poszerzenia PW powyżej 3,5 mm, nieregularny zarys i hiperechogeniczna ściana PW, odgałęzienia boczne szerokości powyżej 1 mm, ogniska hiperechogeniczne bez cienia akustycznego oraz nieciągła budowa płacikowa [7]. Uzupełnieniem metody może być elastografia. Endosonografia jest również przydatna w ocenie zmian zaawansowanych. Ograniczeniami tej metody w przypadku dzieci są wiek pacjenta i rozmiar instrumentów diagnostycznych.

Jako metody komplementarne w diagnostyce PZT zaleca się badanie metodą rezonansu magnetycznego, ewentualnie w opcji cholangiopankreatografii (MRI/MRCP), i tomografię komputerową (CT). Charakterystyczne cechy PZT stwierdzane w MRI/MRCP lub CT jamy brzusznej umożliwiają rozpoznanie choroby. Jednocześnie prawidłowy obraz trzustki stwierdzany w tych badaniach nie pozwala na wykluczenie wczesnych postaci PZT. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów B

Cholangiopankreatografia metodą rezonansu magnetycznego jest bezpieczną, nieinwazyjną metodą obrazowania, niewymagającą ekspozycji na jodowe środki kontrastowe oraz promieniowanie rentgenowskie, której czułość i swoistość w rozpoznawaniu PZT wynoszą odpowiednio 88–91% oraz 92–98% [5]. Obrazuje wypełnione płynem struktury, takie jak PW, z dokładnością zbliżoną do ECPW (92%) [5]. Nie obserwuje się natomiast równie wysokiej korelacji między metodami w zakresie uwidaczniania odgałęzień bocznych, które w MRCP stwierdza się jedynie w 10–25% przypadków [8]. Cholangiopankreatografia metodą rezonansu magnetycznego umożliwia wizualizację przerwania ciągłości PW, komunikacji z torbielą rzekomą oraz przetok trzustkowych do jamy otrzewnej lub opłucnej. Znaczącym ograniczeniem metody jest niska czułość w wykrywaniu zwapnień, natomiast MRCP może stanowić jedyną metodę pankreatografii w przypadku pooperacyjnych zespoleń ograniczających lub uniemożliwiających dostęp endoskopowy [9]. Czułość badania zwiększa zastosowanie sekretyny w MRCP [10, 11]. Czułość i swoistość spiralnej CT w rozpoznawaniu PZT wynoszą odpowiednio 56–95% oraz 85–100% [5]. Metoda umożliwia stwierdzenie zanikowego mięszu, zwapnień, złogów w PW, uwidocznienie torbieli we-

wnątrz- i okołotrzustkowych, zakrzepicy żyły śledzionowej oraz ocenę zawiązania guza zapalnego lub nowotworowego trzustki. Jednocześnie nie zaleca się rutynowo diagnostycznego wykonywania endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej. Badanie to powinno być zarezerwowane do zabiegów terapeutycznych ze względu na możliwość wystąpienia groźnych powikłań.

Testy czynnościowe mogą być użyteczne w diagnostyce niewydolności zewnątrzwydzielniczej w PZT w przypadku niejednoznacznych wyników badań obrazowych. Zaleca się pomiar aktywności elastazy 1 w kale. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów B

Elastaza 1 jest enzymem wydzielanym przez trzustkę, który nie ulega rozkładowi podczas pasażu przez jelita, w związku z czym jej zawartość w kale dobrze koreluje z wydzielaniem do dwunastnicy. Immunoenzymatyczna metoda oznaczania, oparta na zastosowaniu specyficznych dla ludzkiego organizmu przeciwciał monoklonalnych (ELISA) gwarantuje, że enzymatyczna terapia substytucyjna nie zmienia stężenia elastazy 1 i nie wpływa na wynik. Oznaczenia dokonuje się w pojedynczej próbce kału; za prawidłowe przyjmuje się stężenie powyżej 200 µg enzymu w 1 g stolca. Aktywność elastazy 1 poniżej 200 µg/g świadczy o łagodnej niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, natomiast wartość poniżej 100 µg/g [12], zwłaszcza poniżej 50 µg/g [11] – o ciężkiej niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki. Czułość metody w rozpoznawaniu średnio ciężkiej i ciężkiej niewydolności egzokrynnej sięga 100%. Inne testy czynnościowe mogą być również wykonywane zgodnie z doświadczeniem ośrodka. Wartość pomiaru aktywności elastazy 1 w stolcu jest istotna ze względu na fakt, że zaawansowanie zmian morfologicznych typowych dla PZT stwierdzane w badaniach obrazowych nie zawsze koreluje ze stopniem niewydolności zewnątrzwydzielniczej. W celu wykluczenia niewydolności egzokrynnej trzustki u pacjentów bez objawów choroby lub w przypadkach skąpoobjawowych, a także w przypadku niejednoznacznych wyników badań obrazowych zaleca się oznaczenie stężenia elastazy 1 w stolcu.

Rozpoznawanie autoimmunologicznego zapalenia trzustki (AZT), przy braku konsensusu w zakresie kryteriów diagnostycznych, powinno być prowadzone w ośrodku wykonującym pełny zakres badań umożliwiających diagnostykę różnicową, zwłaszcza w postaciach z odcinkowym zajęciem trzustki. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów C

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki jest typem przewlekłego zapalenia, które wyróżnia swoisty obraz histopatologiczny i możliwość leczenia glikokortykosteroidami. Jest to forma zapalenia, w której często występują objawy żółtaczki oraz charakterystyczne zmiany morfologiczne w obrębie trzustki, wraz z obecnością patologicznej masy [13, 14]. Autoimmunologiczne zapalenie trzustki wymaga bardzo starannej diagnostyki różnicowej z nowotworem trzustki. Wyróżnia się dwa typy AZT – typ 1 będący trzustkową manifestacją choroby zależnej od IgG4 oraz typ 2, w którym zmiany zapalne ograniczone są do trzustki.

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki typu 1 jest chorobą układową, w której zmiany w trzustce występują synchronicznie lub metachronicznie z zajęciem innych narządów; profil serologiczny obejmuje podwyższone IgG4 i obecność IgG4 w tkankach. Szczyt zachorowań przypada na 6. i 7. dekadę życia, częściej chorują mężczyźni (2 : 1 w stosunku do kobiet).

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki typu 2 – IDCP (*idiopathic duct-centric pancreatitis*) – charakteryzuje się naciekami głównie z granulocytów skupionych wokół przewodów, okołoprzewodowym włóknieniem powodującym destrukcję przewodów. Odrębności histopatologiczne przekładają się na przebieg kliniczny obu typów.

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki typu 2 dotyczy młodszej grupy wiekowej. Nie stwierdza się różnic w zakresie częstości zachorowań kobiet i mężczyzn, choroba często występuje u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Kryteria rozpoznania opierają się na danych klinicznych, badaniach obrazowych, serologicznych i histopatologicznych. Japońskie kryteria obejmują: uogólnione lub odcinkowe powiększenie trzustki ze zmianami bliźnowatymi w obrębie PW (nieregularna ściana) stwierdzone w USG, CT, MRI duże stężenie immunoglobulin G, IgG4 i/lub obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), czynnika reumatoidalnego (RF) lub w badaniu histologicznym włóknienie międzyzrakowe, obfity okołoprzewodowy nacieki limfocytów i komórek plazmatycznych, grudki chłonne. Kryteria diagnostyczne opracowane przez Mayo Clinic-HISORT obejmują badania obrazowe, serologię, obecność objawów pozatrzustkowych i odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami [14, 15].

Wspólnym elementem rozpoznania, uwzględnionym w kryteriach japońskich, koreańskich i HISORT, są immunoglobuliny IgG4. Hamano określił czułość podwyższonego miana IgG4 (> 135 ng/dl) na 95% i specyficzność na 97% w rozpoznaniu AZT, ale izolowany podwyższony poziom IgG4 nie może być jedynym kryterium rozpoznania AZT.

Miano IgG4 koreluje z aktywnością choroby, zwykle zmniejsza się pod wpływem leczenia, niekiedy również spontanicznie. Utrzymujące się zwiększone stężenia IgG4 w trakcie leczenia mogą być wskaźnikiem nawrotu.

Odcinkowe zajęcie trzustki wymaga wnikliwego różnicowania z rakiem trzustki oraz wykonania biopsji cienkoigłowej.

Leczenie i monitorowanie pacjentów z AZT należy powierzyć ośrodkom referencyjnym. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów C

Wskazaniami do leczenia AZT w przypadku pacjentów bez objawów choroby są:

- żółtaczka mechaniczna,
- ból lub zajęcie innych narządów, w tym żółtaczka wywołana zwężeniem przewodu żółciowego wspólnego u pacjentów z typowymi zmianami morfologicznymi.

U pacjentów bez objawów choroby lub w przypadkach skąpoobjawowych wskazaniem do leczenia AZT jest obecność patologicznej masy w obrębie trzustki.

Glikokortykosteroidy są pierwszą linią leczenia przy indukcji remisji, chyba że są przeciwwskazania do ich zastosowania. U pacjentów, u których glikokortykosteroidy są nieskuteczne lub przeciwwskazane, indukcję remisji można uzyskać, stosując rytuksymab. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów B

Inne leki (poza rytuksymabem), które zmniejszają konieczność stosowania glikokortykosteroidów, takie jak tiopuryny, dają słabe efekty w indukcji remisji jako samodzielnie stosowane preparaty. Glikokortykosteroidy powinny być podawane w dawce początkowej 0,6–1 mg/kg m.c./dobę.

Zalecana dawka minimalna to 20 mg prednizonu. Wskazane jest stosowanie leku przez ok. 4 tygodni, a następnie zmniejszanie dawki typowo, najczęściej 5 mg tygodniowo. Alternatywą jest redukcja dawki glikokortykosteroidów od początkowej dawki 40 mg/dobę o 5 mg w tygodniu do dawki 20 mg/dobę, a następnie zmniejszanie o 5 mg co 2. tydzień. Nie są preferowane duże dawki glikokortykosteroidów stosowanych *ex juvantibus*.

Pacjenci z AZT typu 1 z niską aktywnością choroby na początku leczenia oraz z AZT typu 2 nie wymagają leczenia podtrzymującego. Leczenie podtrzymujące nie powinno być stosowane rutynowo, może być jednak potrzebne u wybranych chorych z AZT typu 1. Leczenie podtrzymujące stosuje się na ogół do 3 lat, podając małą dawkę prednizonu – 5 mg/dobę [16].

Endoskopowy drenaż dróg żółciowych w przypadku żółtaczki mechanicznej nie tylko zapobiega infekcji dróg żółciowych, lecz także pozwala pobrać materiał do badania cytologicznego, aby odróżnić IgG4-SC od nowotworu dróg żółciowych. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów B

W przypadku niewielkiej żółtaczki bez objawów infekcji można zastosować glikokortykosteroidy bez konieczności protezowania dróg żółciowych [13, 14]. Dotyczy to zwłaszcza przypadków łagodnej żółtaczki bez cech infekcji, wówczas wystarczającym leczeniem są glikokortykosteroidy doustne.

Zaprzestanie palenia tytoniu zmniejsza dolegliwości bólowe i częstość występowania powikłań w PZT. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów B

Dostępne są doniesienia, które potwierdzają korzystny wpływ rzucenia palenia na przebieg PZT. Obserwuje się również, że pacjenci zgłaszający przewlekły ból w PZT to głównie palacze. Brakuje jednak jednoznacznych dowodów na związek bólu oraz palenia [1]. Liczne dane wskazują, że palenie tytoniu jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju PZT i raka trzustki [17]. W badaniach retrospektywnych wykazano związek palenia tytoniu z wcześniejszym występowaniem choroby, w tym zwapnień i cukrzycy [17, 18]. W dużym badaniu kohortowym całkowite ryzyko rozwoju raka trzustki u chorych na PZT po 10 i 20 latach od rozpoznania wyniosło odpowiednio 1,8% i 4% [19]. Palenie tytoniu przez chorych z dziedzicznym PZT zwiększa ryzyko wystąpienia raka trzustki ponad 50-krotnie [20]. Jednocześnie badania wskazują na korzystny efekt zaprzestania palenia, które skutkuje ustąpieniem bądź zmniejszeniem dolegliwości bólowych i częstości występowania powikłań PZT [17, 21, 22]. Chorym na PZT należy zalecać bezwzględne zaprzestanie palenia tytoniu.

Zaleca się zaprzestanie spożywania alkoholu. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów B

U chorych z alkoholowym PZT abstynencja spowalnia postęp choroby i wiąże się z poprawą kontroli bólu. Zaprzestanie spożywania alkoholu w tej grupie chorych wydłuża przeżycie i korzystnie wpływa na jakość życia [23]. Dane dotyczące poprawy funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki w związku z abstynencją alkoholową nie są jednak jednoznaczne [23–25].

Ograniczenie podaży tłuszczów w diecie zaleca się jedynie w przypadku utrzymywania się ciężkiej biegunki, pomimo odpowiedniej substytucyjnej terapii enzymatycznej. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów B

Nie ma przekonujących danych, które wskazują na konieczność ograniczenia tłuszczu w diecie u pacjentów z PZT, niemniej ciężka biegunka tłuszczowa znacząco pogarsza jakość życia, powoduje implikacje społeczne i może predysponować do kamicy moczowej. Restrykcyjne ograniczenie tłuszczu w diecie wiąże się jednak z pogorszeniem stanu odżywienia oraz wchłaniania określonych witamin [26]. Badania z randomizacją dowodzą, że dieta z zawartością nie mniej niż 100 g tłuszczu na dobę jest dobrze tolerowana przez pacjentów z PZT pod warunkiem stosowania adekwatnej enzymatycznej terapii substytucyjnej [26]. Nie zaleca się obecnie stosowania diety ubogotłuszczowej u pacjentów z PZT, natomiast wyższe niż normalne (tj. ok. 30% dziennego zapotrzebowania energetycznego) spożycie tłuszczu może być rekomendowane u chorych, którzy mają trudności z przyrostem masy ciała lub utrzymaniem właściwej.

Suplementację witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach (zwłaszcza witaminy D₃) należy rozważyć we wszystkich stopniach ciężkości niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, w przebiegu PZT. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów C

U chorych z niewydolnością egzokrynną trzustki w przebiegu PZT obserwuje się w surowicy zmniejszone stężenie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K), często pomimo braku klinicznej manifestacji awitaminozy. Niedobór witaminy D wyprzedza pojawienie się biegunki tłuszczowej. Dodatkowo u chorych z PZT występuje ryzyko niedoboru witaminy B₁₂ ze względu na jej metabolizm ściśle związany z układem pokarmowym. W celu uniknięcia powikłań (w tym osteopenii) decyzja o rozpoczęciu suplementacji witaminami, przy braku objawów niedoborów, powinna zależeć od ich stężenia w surowicy [6].

Enzymatyczna terapia substytucyjna poprawia jakość życia u chorych na PZT, stanowi podstawę leczenia niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, natomiast nie jest rekomendowana do leczenia bólu w PZT. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów A

Przy założeniu występowania ujemnego sprzężenia zwrotnego w obrębie osi dwunastniczo-trzustkowej można przypuszczać, że podanie egzogennych enzymów trzustkowych poprzez zmniejszenie wydzielania cholecystokininy prowadzi do redukcji ciśnienia w przewodach trzustkowych i złagodzenia bólu zależnego od tego mechanizmu. Dane z badań klinicznych, w tym metaanaliz oceniających tę hipotezę, są jednak rozbieżne. Nie stwierdzono, poza jednym wielośrodkowym badaniem prospektywnym [27, 28], istotnych korzyści w zakresie działania przeciwbólowego ze stosowania preparatów enzymów trzustkowych w formie kapsułek dojelitowych zawierających otoczkę, co może wskazywać na niedostatecznie skuteczne uwalnianie enzymów w objętej sprzężeniem zwrotnym części dwunastnicy. Przeciwnie, badania z użyciem preparatów pozbawionych otoczki zapobiegającej inaktywacji w kwaśnym środowisku wskazują na zmniejszenie bólu w porównaniu z przyjęciem placebo, co być może wiąże się z dodatkowym zastosowaniem leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego i zwiększoną alkalizacją środowiska dwunastnicy [6]. Autorzy przeglądu powyższych badań opublikowanego w 2009 r. nie zalecają rutynowego stosowania preparatów zawierających enzymy trzustkowe jako metody leczenia bólu w przebiegu PZT [29]. Praktyczne zalecenia zakładają jednak stosowanie terapii enzymatycznej jako racjonalnej metody wstępnego postępowania przeciwbólowego, najprawdopodobniej działającej w mechanizmie zmniejszenia wielu dolegliwości dyspeptycznych związanych z rozpoczynającymi się zaburzeniami trawienia [6, 29]. Skutkiem PZT są niedożywienie i biegunka tłuszczowa, wynikające z upośledzonego trawienia. Enzymatyczna terapia substytucyjna poprawia wchłanianie tłuszczów i rozpuszczalnych w nich witamin, zmniejsza nasilenie lub opóźnia moment wystąpienia biegunki tłuszczowej oraz poprawia stopień odżywienia chorych na PZT. Moment rozpoczęcia terapii pozostaje dyskusyjny.

Klasycznym wskazaniem jest biegunka tłuszczowa, która pojawia się jedynie u 35% chorych z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą. Wydaje się jednak, że pacjenci bez objawów choroby z subkliniczną niewydolnością egzokrynną mogą odnieść korzyści z zastosowania terapii enzymatycznej. Wyniki wielośrodkowego, prospektywnego badania klinicznego opublikowanego w 2003 r. wykazują, że zastosowanie enzymatycznej terapii substytucyjnej u pacjentów z PZT zmniejsza występowanie biegunki tłuszczowej i bólu oraz wiąże się ze znamiennej poprawą jakości życia [28]. **Ze względu na wyniki dotychczas przeprowadzonych badań enzymatyczna terapia substytucyjna nie jest rekomendowana do leczenia bólu w PZT [1], chociaż jej zastosowanie może się wiązać z redukcją pewnych objawów, takich jak wzdęcia i gazy.**

Należy stosować preparaty enzymów trzustkowych w formie kapsułek dojelitowych zawierających wrażliwe na pH otoczenia minimikrosfery i mikropeletki o dużym stężeniu lipazy. Zalecana dawka do głównych posiłków wynosi 30 000–40 000 jednostek lipazy. Do przekąsek rekomendowana jest połowa dawki. Ocena I – 72%, II – 28% – umiarkowane poparcie, siła rekomendacji A

Zalecana dawka do głównych posiłków wynosi 30 000–40 000 nawet do 50 000 jednostek lipazy na posiłek i może być bezpiecznie zwiększana do maksymalnie 75 000–80 000 jednostek lipazy na posiłek [12, 30]. Terapię można również rozpoczynać od mniejszych dawek enzymów trzustkowych.

Skuteczność substytucyjnej terapii enzymatycznej zależy od aktywności enzymów uwalnianych w dwunastnicy. Dojelitowe kapsułki zawierające wrażliwe na pH otoczenia mikrosfery i mikropeletki o dużym stężeniu lipazy nie ulegają inaktywacji w kwaśnym środowisku żołądka dzięki ochronnej otoczce, natomiast do szybkiego rozpadu otoczki oraz uwolnienia enzymów dochodzi przy pH wynoszącym co najmniej 5,5. Stwierdzono, że minimikrosfery i mikropeletki o średnicy 1,0–1,2 mm uwalniają enzymy trawienne jednocześnie z docierającym do dwunastnicy pokarmem i cechują się o 25% większą skutecznością terapeutyczną niż mikrosfery i mikropeletki o średnicy 1,8–2,0 mm. Brakuje jednoznacznych dowodów, że minimikrosfery i mikropeletki zwiększają skuteczność terapii enzymatycznej w kontroli biegunki tłuszczowej. Dawka powinna być dostosowana do stopnia niedożywienia oraz zawartości tłuszczów w posiłku. Wyniki badań z randomizacją wykazały, że stosowanie 40 000 jednostek lipazy do głównych posiłków oraz 20 000 jednostek z przekąskami wiąże się z poprawą wchłaniania tłuszczów, mniejszą częstością wypróżnień oraz poprawą konsystencji stolca [31]. Uśredniona dawka 40 000 jednostek lipazy na posiłek w okresie rocznym koreluje ze znaczącym przyrostem masy ciała, normalizacją wchłaniania tłuszczów oraz stężenia białek wiążących retinol i prealbumin u większości pacjentów z PZT. Doustne preparaty enzymów trzustkowych powinny być przyjmowane wraz z posiłkiem lub przekąską. Jeśli schemat dawkowania uwzględni przyjęcie więcej niż jednej kapsułki do posiłku, pewne korzyści można odnieść, przyjmując jedną z nich na początku posiłku, a kolejną w jego trakcie [1].

Zalecana dawka substytucyjna u dzieci poniżej 4. roku życia z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki wynosi 1000 jednostek lipazy na 1 kg m.c. na posiłek, natomiast u dzieci starszych (> 4. roku życia) – 500 jednostek lipazy na 1 kg m.c. na posiłek. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 10 000 jednostek lipazy na 1 kg m.c. [12, 13].

W przypadku braku możliwości opanowania biegunki tłuszczowej enzymatyczną terapią substytucyjną należy dodatkowo zastosować inhibitor pompy protonowej (IPP). Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów B

U pacjentów z PZT pH w dwunastnicy może być niższe niż u zdrowych ludzi w związku ze zmniejszonym wydzielaniem dwuwęglanów, co może skutkować upośledzonym uwalnianiem egzogennych enzymów z mikrosfer i mikropeletek. Nie należy stosować IPP u pacjentów z dobrą odpowiedzią na enzymatyczną terapię substytucyjną. Dołączenie IPP zaleca się pacjentom z przetrwałą biegunką tłuszczową pomimo optymalnej enzymatycznej terapii substytucyjnej [1, 12]. Brakuje jednoznacznych danych, które potwierdzają korzyści kliniczne złączenia IPP i preparatu enzymów trzustkowych zawierających otoczkę jelitową [31].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne i paracetamol zaleca się w leczeniu bólu towarzyszącego PZT. Opioidowe leki przeciwbólowe powinny być stosowane możliwie najkrócej, wyłącznie jako postępowanie pomostowe. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów B

Leczenie bólu towarzyszącego PZT powinno być prowadzone zgodnie z drabiną analgetyczną WHO (*World Health Organization*). Główną zasadą postępowania w leczeniu bólu jest stosowanie jak najmniejszej dawki i podawanie leków doustnie [1]. Analgetyki powinno się stosować w przypadku, gdy nie można opanować dolegliwości bólowych poprzez modyfikację stylu życia i diety wraz z optymalną enzymatyczną terapią substytucyjną. Pierwszeństwo mają środki nieopiodowe z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych i paracetamol. Gdy konieczne jest zastosowanie opioidów, zaleca się tramadol o stosunkowo niskim potencjale uzależnienia i ograniczonym wpływie na funkcjonowanie przewodu pokarmowego. Działanie tramadolu można w razie potrzeby wzmocnić, dodając trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD) lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), zwłaszcza u pacjentów z depresją towarzyszącą PZT [6, 19, 32]. Ze względu na duże ryzyko uzależnienia, zwłaszcza u pacjentów z PZT o etiologii alkoholowej, opioidy inne niż tramadol powinny się stosować wyłącznie w przypadkach opornych na pozostałe formy terapii. Alternatywę w opanowaniu dolegliwości bólowych mogą stanowić inhibitory podjednostek $\alpha 2\delta$ kanałów wapniowych, takie jak gabapentyna i pregaba-

lina. Poziom I – preferowany jest paracetamol, nie zaleca się innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLZP) z powodu niekorzystnego wpływu na przewod pokarmowy. Poziom II – tramadol okazał się skuteczniejszy na tym poziomie analgezji od morfiny u pacjentów z PZT. Poziom III – silne opioidy, m.in. morfina.

Najważniejszym kryterium skuteczności terapii enzymatycznej jest kliniczna poprawa stanu odżywienia i ustąpienie dolegliwości żołądkowo-jelitowych. U pacjentów bez poprawy klinicznej można zastosować laboratoryjne metody oceniające wchłanianie tłuszczów i będące miernikiem stopnia niewydolności egzokrynnej trzustki, takie jak elastaza 1. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów B

Niedożywienie wtórne do niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki odgrywa rolę prognostyczną u pacjentów z PZT. Enzymatyczna terapia substytucyjna ma na celu uniknięcie biegunki tłuszczowej i utraty masy ciała, jednak nie ma dowodów, że dobra odpowiedź kliniczna jednoznacznie świadczy o skuteczności i optymalizacji terapii. Niedawno stwierdzono, że adekwatna odpowiedź kliniczna na enzymatyczną terapię substytucyjną u chorych z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki nie pozwala przewidzieć prawidłowego stanu odżywienia (ocenianego na podstawie stężenia we krwi białka wiążącego retinol, prealbumin i transferyny oraz pomiaru wskaźnika masy ciała) [33]. W związku z tym wydaje się, że obecność bądź ustąpienie biegunki tłuszczowej nie jest właściwym parametrem do oceny skuteczności terapii. Badacze sugerują leczenie preparatami enzymów trzustkowych zarówno pacjentów z jawną biegunką, jak i bez objawów choroby. Trudno ustalić rekomendacje dotyczące kontroli efektywności trawienia i wchłaniania tłuszczów. Na podstawie dostępnych danych wydaje się, że rekomendowana do oceny niewydolności egzokrynnej elastaza 1 może być wystarczająca.

Pomimo trudności w optymalizacji substytucyjnej terapii enzymatycznej wyniki niedawno opublikowanych badań potwierdzają koncepcję normalizacji parametrów żywieniowych (zarówno antropometrycznych, jak i biochemicznych) jako odpowiedniego sposobu oceny skuteczności terapii enzymami trzustkowymi [34].

W przypadku braku poprawy po zastosowaniu większych dawek enzymów trzustkowych oraz dołączeniu do terapii IPP należy rozważyć inne powody złego wchłaniania i objawów dyspeptycznych (m.in. SIBO). Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów B

Ostatnie doniesienia wskazują na częstsze występowanie zespołu przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth* – SIBO) u chorych na PZT [35]. Może być to powodem braku poprawy klinicznej u części pacjentów pomimo zastosowania większych dawek enzymów trzustkowych oraz dołączenia do terapii IPP. Dodatkowo właściwą interpretację komplikuje fakt, że część objawów SIBO może imitować obraz niewydolności egzokrynnej trzustki, a zastosowanie IPP zwiększa ryzyko wystąpienia SIBO [36]. Dlatego w każdym przypadku należy rozważyć inne powody zgłaszanych dolegliwości oraz zastosować odpowiednie leczenie, np. ryfaksyminę.

W celu oceny wydolności wewnątrzwydzielniczej trzustki zaleca się pomiary glikemii na czczo i/lub hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów A

Nieprawidłowa tolerancja glukozy może dotyczyć nawet 70% chorych na PZT. Prawdopodobieństwo rozwoju niewydolności endokrynnej trzustki wzrasta stopniowo w ciągu 10 lat od rozpoznania PZT. Wczesne wykrycie niewydolności wewnątrzwydzielniczej trzustki jest możliwe dzięki oznaczeniu glikemii na czczo, stężenia HbA_{1c} lub wykonaniu doustnego testu tolerancji glukozy. Amerykańscy i europejscy eksperci zalecają oznaczanie HbA_{1c} (z punktem odcięcia 6,5%), zwracając uwagę na brak wymogu pozostawiania na czczo i niewielkie różnice indywidualne w porównaniu z poziomem glikemii [6, 37]. Wydaje się jednak, że rutynowe postępowanie w celu wczesnego wykrycia niewydolności wewnątrzwydzielniczej trzustki powinno obejmować coroczną kontrolę poziomu glikemii na czczo.

Leczenie cukrzycy towarzyszącej PZT nie różni się zasadniczo od postępowania w cukrzycy typu 1 oraz typu 2. Ocena I – 89%, II – 11% – umiarkowane poparcie, ocena dowodów C

Cukrzyca typu innego w przebiegu PZT charakteryzuje się większym ryzykiem niedocukrzenia i mniejszą skłonnością do kwasicy ketonowej ze względu na upośledzone wydzielanie glukagonu, niedożywienie oraz niekiedy współistniejącą alkoholową niewydolność wątroby. Powikłania w postaci nefropatii, neuropatii i retinopatii są równie częste jak w cukrzycy typu 1. Zalecenia dietetyczne, ze szczególnym uwzględnieniem poprawy stanu odżywienia, suplementacji witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach i zapobiegania hipoglikemii, pokrywają się w większości ze sposobem żywienia w cukrzycy typu 1.

Ważną rolę odgrywa edukacja pacjenta w zakresie abstinencji alkoholowej, zrównoważonego wysiłku fizycznego i substytucyjnej terapii enzymatycznej. W cukrzycy typu innego towarzyszącej PZT podstawową rolę odgrywa insulinoiterapia. Pomimo braku dowodów na skuteczność doustnych leków hipoglikemizujących podejmuje się próby stosowania pochodnych sulfonylomocznika, tiazolidynodionów i metforminy [32].

Pacjenci z poszerzeniem głównego przewodu trzustkowego bez dolegliwości bólowych nie mają wskazań do leczenia endoskopowego. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów B

W modelu teoretycznym endoskopowe udrożnienie PW u pacjentów bez objawów choroby ma na celu poprawę odpływu soku trzustkowego i zapobieganie rozwojowi niewydolności narządu poprzez opóźnienie jego zaniku. Brakuje jednak przekonujących danych z badań klinicznych potwierdzających tę hipotezę.

Pacjenci bez niedrożności i/lub poszerzenia głównego przewodu trzustkowego nie mają wskazań do leczenia endoskopowego. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów B

U pacjentów z częstymi nawrotami bólu najlepsze efekty zabiegów ECPW uzyskuje się w przypadku zwężeń lub niewielkich złogów zlokalizowanych w głowie trzustki. Wykonuje się sfinkterotomię trzustkową, usuwa złogi lub rozszerza zwężenia i zakłada protezy. Skuteczność sfinkterotomii w leczeniu bólu w przypadku niestwierdzenia niedrożności lub poszerzenia PW jest dyskusyjna.

Leczenie endoskopowe może być skuteczne u pacjentów z dolegliwościami bólowymi z poszerzeniem głównego przewodu trzustkowego wtórnym do kamicy lub zwężenia. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów B

Niedrożność PW może wynikać z obecności różnych zmian, co niejednokrotnie wymusza łączenie metod endoskopowych, takich jak sfinkterotomia, rozszerzanie zwężeń, ekstrakcja złogów lub protezowanie. W wielośrodkowym badaniu obejmującym grupę ponad 1000 chorych zakwalifikowanych do leczenia endoskopowego z powodu bólu w przebiegu PZT, u których niedrożność PW była spowodowana obecnością złogów (18%), zwężenia (47%) lub złogów i zwężenia (32%), stwierdzono

w wyniku terapii ustąpienie dolegliwości u 51,4% pacjentów w okresie średnio 4,9 roku [38]. Dwudziestoletnie doświadczenia z użyciem polietylenowych protez w leczeniu zwężeń PW wskazują na wczesną skuteczność w opóźnianiu bólu między 70% a 94%, a odległą w zakresie od 52% do 82% [39]. W licznych badaniach stwierdzono skuteczność terapii endoskopowej w leczeniu bólu, co wiąże się z mniejszą liczbą hospitalizacji oraz redukcją zapotrzebowania na analgetyki, jednak trwałość efektu jest zmienna [32]. Ważną przesłanką za leczeniem endoskopowym jest możliwość jego powtórzenia w przypadku nawrotu dolegliwości. Terapia endoskopowa jest leczeniem pierwszego rzutu w przypadku przeciwwskazań lub braku warunków do operacji, a także postępowaniem pomostowym przed leczeniem chirurgicznym. **Do czynników prognozujących korzystny efekt leczenia endoskopowego należą: lokalizacja blokujących kamieni w głowie trzustki, brak zwężeń PW, krótki czas choroby i mała liczba ataków bólowych przed zastosowaniem metod endoskopowych [1].** Każdorazowo przed leczeniem endoskopowym należy wykluczyć raka trzustki jako przyczynę stwierdzonego zwężenia, zwłaszcza w razie nieobecności zwapnień.

W wybranych przypadkach litotrypsja zewnątrzustrojową falą uderzeniową (ESWL), uzupełniona ewentualnie o terapię endoskopową, może być stosowana w leczeniu dużych złogów, które powodują niedrożność głównego przewodu trzustkowego. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów C

Powodzenie terapii endoskopowej w usuwaniu uwapnionych złogów z PW zależy od ich rozmiarów (≤ 10 mm), liczby (≤ 3) i lokalizacji (głowa, trzon trzustki) [38]. Litotrypsja zewnątrzustrojową falą uderzeniową stanowi metodę fragmentacji dużych złogów, co jest warunkiem skutecznego endoskopowego udrożnienia PW. Jest ona wymagana u 36–68% chorych na PZT, cechuje się dużą skutecznością fragmentacji złogów (54–100%, średnio $> 80\%$) przy zmniejszeniu lub ustąpieniu bólu u 58–86% pacjentów leczonych ESWL oraz 48–85% chorych poddawanych dodatkowo ECPW [40]. Po ESWL jedynie 9–30% pacjentów wymaga ECPW. U pacjentów ze złogami zlokalizowanymi w głowie lub trzonie trzustki z wtórnym poszerzeniem PW zastosowanie ESWL zmniejsza dolegliwości bólowe w podobnym stopniu jak w połączeniu z ECPW przy istotnie niższych kosztach terapii. Zalecaną metodą leczenia kamicy PW jest ESWL. Rutynowe uzupełnianie o zabieg ECPW zwiększa koszty, nie wpływa jednak na zmniejszenie dolegliwości bólowych [41].

Protezowanie przewodu trzustkowego powinno być kontynuowane przez 6–12 miesięcy po ustąpieniu dolegliwości bólowych. Ocena I – 88%, II – 12% – umiarkowane poparcie, ocena dowodów C

Decydując o protezowaniu łagodnego zwężenia PW, należy mieć na uwadze konieczność powtarzania ECPW z wymianą stentu, jednak moment przeprowadzenia kolejnego zabiegu jest dyskusyjny. Pomimo istotnego prawdopodobieństwa obliteracji protezy w ciągu pierwszego kwartału od implantacji (65%), utrzymuje się jej korzystne działanie w zakresie redukcji bólu, dlatego profilaktyczna wymiana stentu po 2–3 miesiącach jest kontrowersyjna [42]. Preferowanym sposobem postępowania wydaje się wymiana „na żądanie” uzależniona od nawrotu objawów połączonych z poszerzeniem PW (USG, MRCP), co następuje średnio po 12 miesiącach (2–38 miesięcy) [38, 40, 43]. Niestety postępowanie takie wymaga nierzadko nawet 4–5 ECPW, usunięcie protezy jest możliwe jedynie w 50% przypadków i wiąże się z nawrotem dolegliwości u 1/3 pacjentów po 2 latach. Obiecujące wyniki daje jednocześnie wprowadzenie kilku (2–4) protez usuwanych po 6 miesiącach, co wiąże się z utrzymaniem korzystnego wpływu przeciwbólowego u 84% chorych średnio w 38-miesięcznym okresie obserwacji [44]. Niepowlekane i częściowo powlekane, samorozprężalne protezy metalowe (SEMS), pomimo stosunkowo łatwej implantacji i dużej nominalnej średnicy, ulegają przerostowi do wewnątrz. Protezy samorozprężalne całkowicie powlekane usuwane po 2 miesiącach zapewniają istotną poprawę drożności, jednak stwarzają dość duże (nawet 38%) ryzyko migracji [42]. Wczesne usunięcie protezy należy rozważyć w przypadku braku efektu przeciwbólowego. Nie określono jednoznacznie, **jak długo należy kontynuować protezowanie łagodnego zwężenia głównego przewodu trzustkowego. Pewne jest, że po 6–12 miesiącach powinno się rozważyć wskazania do leczenia chirurgicznego.**

Wczesne zmniejszenie lub ustąpienie dolegliwości bólowych po zabiegu dotyczy nawet do 94% chorych, natomiast utrzymanie tego efektu przez kolejne 6 miesięcy protezowania jest możliwe w ponad 70% przypadków. Przy utrzymywaniu protezy przez 12 miesięcy długotrwały efekt przeciwbólowy jest osiągnięty u 2/3 chorych pomimo ustąpienia zwężenia jedynie w niewielkiej części przypadków. U ponad 70% chorych, u których usunięto protezę po upływie średnio 15,7 miesiąca od założenia, nie stwierdzono nawrotu bólu przez średnio 3,8 roku [38]. Średni czas protezowania PW w badaniach klinicznych wynosił 6–12 miesięcy [27].

Zabiegi endoskopowe są wskazane jako skuteczne leczenie tymczasowe u pacjentów z zapaleniem dróg żółciowych i/lub cholestazą w przebiegu PZT. Ocena I – 88%, II – 6%, III – 6% – umiarkowane poparcie, ocena dowodów C

Zwężenie dróg żółciowych w przebiegu PZT obserwuje się u 3–23% chorych [45]. Wskazaniem do leczenia jest wystąpienie objawów (żółtaczką, zapalenie dróg żółciowych) i/lub przetrwała (> 4 tygodni), bezobjawowa cholestaza (surowicze stężenie fosfatazy alkalicznej dwukrotnie powyżej górnej granicy normy) [39]. Rutynowe postępowanie mające na celu ocenę odwracalności zwężenia obejmuje roczny okres obserwacji z elektywną wymianą protezy co 3 miesiące. **W przypadku przetrwałego zwężenia lub nawet tylko podejrzenia procesu rozrostowego zaleca się leczenie chirurgiczne, które ostatnio odgrywa coraz większą rolę w terapii tego typu schorzeń [1].**

Obserwacje wskazują, że implantacja pojedynczego stentu plastikowego wiąże się z nawrotem zwężenia po usunięciu protezy w 62–88% przypadków. Jednoczesne założenie kilku protez plastikowych zamiast jednej wiąże się ze zdecydowanie większą skutecznością w zapobieganiu nawrotowi zwężenia po 4 latach od usunięcia protezy (92% vs 24%). Protezowanie endoskopowe może być jedyną formą leczenia odwracalnych zwężeń spowodowanych obrzękiem lub torbielą rzekomą. Częściej jednak nieodwracalne zwężenia w przebiegu włóknienia wymagają ostatecznie leczenia chirurgicznego, natomiast endoskopia odgrywa rolę pomostową. U pacjentów niekwalifikujących się lub niewyrażających zgody na operację należy rozważyć założenie SEMS pomimo 10–62-procentowego ryzyka zatkania protezy obserwowanego w ciągu 22–50 miesięcy [27]. Obiecujące efekty uzyskano w leczeniu łagodnych zwężeń głównej drogi żółciowej w przebiegu PZT z użyciem częściowo powlekanych SEMS implantowanych średnio na 5 miesięcy, co wiązało się z brakiem nawrotu zwężenia u 80% chorych w okresie średnio 22 miesięcy po usunięciu stentu.

Wymiana protez trzustkowych powinna być planowana w regularnych odstępach czasu (np. co 3 miesiące) lub na żądanie u pacjentów z nawracającymi bólami i poszerzeniem PW. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów C

Preferowana jest wymiana stentu na żądanie, ponieważ czas trwania poprawy klinicznej po jego założeniu jest nieprzewidywalny i nie jest skorelowany z zatkanie stentu [46]. Do rozważenia zaprzestania protezo-

wania powinny skłaniać następujące kryteria: swobodny odpływ środka kontrastowego 1–2 min po napełnieniu przewodu powyżej miejsca zwężenia, łatwe przejście cewnika 6 Fr przez miejsce zwężenia i zmniejszenie odcinkowego zwężenia. Warto podkreślić, że nie jest konieczne całkowite usunięcie zwężenia, aby uzyskać efekt przeciwbólowy [47, 48].

Neuroliza splotu trzewnego w leczeniu dolegliwości bólowych nie jest zalecana ze względu na małą skuteczność odległą. Ocena I – 81%, II – 19% – umiarkowane poparcie, ocena dowodów B

W poprzednich wersjach wytycznych dotyczących PZT opracowanych przez polski zespół (2011) analizowano blokadę i neurolizę splotu trzewnego w zakresie leczenia dolegliwości bólowych. W nowej wersji wytycznych zwracamy uwagę tylko i wyłącznie na neurolizę splotu trzewnego. Upośledzenie przewodzenia w splocie trzewnym można osiągnąć poprzez jego blokadę (miejscowe wstrzyknięcie glikokortykosteroidu/ anestetyku) lub neurolizę (miejscowa iniekcja etanolu). Metaanalizy pokazują, że istotne zmniejszenie bólu można osiągnąć u ok. 50% pacjentów z PZT poddawanych blokadzie splotu trzewnego pod kontrolą EUS [49], jednak przetrwały efekt oceniany po 12 i 24 tygodniach utrzymuje się jedynie u odpowiednio 26% i 10% pacjentów. Metoda nie jest również wolna od powikłań (do 33%) w postaci biegunki, hipotensji ortostatycznej, nasilenia bólu czy ropnia trzustki.

Drenaż endoskopowy zaleca się w objawowych lub powikłanych torbielach rzekomych trzustki. Wielkość torbieli bezobjawowej nie jest wskazaniem do jej leczenia. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów A

Leczenie torbieli bezobjawowych i torbieli rzekomych trzustki nie jest wskazane, niezależnie od ich rozmiaru. Większość z nich wchłania się samoistnie po upływie ok. 6 tygodni od wystąpienia ostrych objawów trzustkowych lub PZT, tylko u 20% pacjentów pojawiają się powikłania wymagające dalszej interwencji. Warto zwrócić uwagę, że rozmiar torbieli rzekomych trzustki nie pozwala dokładnie przewidzieć prawdopodobieństwa ich spontanicznego wchłonięcia się lub rozwoju powikłań [1]. Torbiele rzekome trzustki powstają w przebiegu PZT u 20–40% chorych; samoistna regresja zmian jest obserwowana w 40% przypadków, natomiast częściej dotyczy zmian wielkości poniżej 3 cm. Wskazaniami do leczenia torbieli rzekomej są

wystąpienie objawów (ból, wysoka niedrożność, żółtaczka, utrata masy ciała) oraz zakażenie zmiany [39]. Stwierdzono, że duże torbiele (> 6 cm) są zdecydowanie częściej objawowe, w związku z tym częściej wymagają leczenia, natomiast duży rozmiar torbieni bezobjawowej i niepowikłanej nie stanowi wskazania do drenażu. W szczególnej sytuacji klinicznej bezobjawowa, duża torbiel rzekoma trzustki może być drenowana endoskopowo, ale wyłącznie po oszacowaniu ryzyka wystąpienia powikłań przez doświadczony, wielodyscyplinarny zespół lekarski, po wcześniejszym udowodnieniu pozapalnego charakteru zmiany oraz wykluczeniu komunikacji z PW. W ośrodkach referencyjnych endoskopowy drenaż torbieni jest leczeniem z wyboru ze względu na mniejszą inwazyjność przy zbliżonej skuteczności odległej (średnio 79,6%) w porównaniu z leczeniem chirurgicznym [39]. W leczeniu objawowych lub powikłanych torbieni rzekomych zaleca się drenaż endoskopowy z powodu potwierdzonej dużej skuteczności (79,2%) przy niskim ryzyku wystąpienia powikłań (12,9%) [45].

W leczeniu torbieni rzekomych zaleca się endoskopowy drenaż przezścienny pod kontrolą endosonograficzną i/lub przezbrodawkowy podczas endoskopowej pankreatografii wstecznej. Ocena I – 78%, II – 22% – silne poparcie, ocena dowodów A

Konwencjonalny drenaż endoskopowy zależy od obecności uwypuklenia lub protruzji ściany przewodu pokarmowego przez torbiel, co decyduje o miejscu wytworzenia przetoki. Znacząca część torbieni kwalifikujących się do drenażu nie powoduje jednak uwypuklenia ściany, a jego przeprowadzenie jest możliwe jedynie pod kontrolą EUS [50]. Skuteczność drenażu pod kontrolą EUS w porównaniu z konwencjonalnym jest istotnie wyższa (100% vs 33%) [51]. Kontrola EUS znacząco zwiększa bezpieczeństwo drenażu dzięki uwidocznieniu zmiany (bez konieczności protruzji) oraz struktur naczyniowych, co ma istotne znaczenie przy współistnieniu krążenia obocznego [52, 53]. Drenaż przezścienny pod kontrolą EUS wykonuje się najczęściej przez ścianę żołądka w przypadku dużych (> 6 cm), dobrze przylegających do przewodu pokarmowego torbieni. Zabieg wymaga wcześniejszej oceny komunikacji PW z dwunastnicą, a w przypadku obecności zwężenia przewodu trzustkowego należy drenaż poprzedzić ECPW z rozszerzaniem. Torbiele mniejsze (zwykle < 5 cm średnicy), które mają łączność z PW, drenuje się przez brodawkę Vatera podczas ECPW (drenaż przezbrodawkowy) [39]. Szczególnym powikłaniem PZT jest torbiel rzekoma krwotoczna (tętniak rzekomy trzustki), która może być poddana endoskopowemu drenażowi jedynie w doświadczonych

ośrodkach, pod warunkiem wcześniejszej embolizacji metodą radiologii interwencyjnej naczynia zaopatrującego zmianę [54].

Nie zaleca się drenażu przezskórnego zmian torbielowatych trzustki. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów C

Drenaż przezskórny, ze skutecznością odległą w leczeniu torbieni rzekomych wynoszącą ok. 50%, wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań w postaci zakażenia zbiornika płynowego i/lub przewlekłej przetoki zewnętrznej, zwłaszcza częściej w zespole oddzielonego ogona trzustki oraz przy współistnieniu niedrożności PW. Ponadto utrzymywanie zewnętrznego drenu wiąże się ze znacznym dyskomfortem chorego. Postępowanie takie jest dopuszczalne w wybranych przypadkach dużych torbieni jako leczenie tymczasowe lub pomostowe. Niezbędne jest wcześniejsze odróżnienie torbieni rzekomej od guza torbielowatego (z określeniem jego rodzaju) na podstawie wywiadu i badania płynu aspirowanego ze zmiany torbielowatej (aktywność amylazy i lipazy, stężenie CEA, badanie mikroskopowe, w tym na obecność śluzu). Podsumowując – nie zaleca się drenażu przezskórnego zmian torbielowatych trzustki; postępowanie takie jest dopuszczalne jedynie po stwierdzeniu braku kontaktu z głównym przewodem trzustkowym oraz określeniu postaci zmiany (odróżnienie torbieni rzekomej od guza torbielowatego).

Kwalifikacji do leczenia operacyjnego powinien dokonać zespół chirurgów z ośrodka o wysokim stopniu referencyjności, decydując o wykonaniu możliwie oszczędzającej operacji. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów C

Zalecane obecnie operacje drenażowe i oszczędzające miąższ trzustki wiążą się z niską śmiertelnością oraz dobrą kontrolą bólu we wczesnym okresie [55].

Wskazaniem do leczenia operacyjnego są nasilone dolegliwości bólowe (niereagujące na leczenie zachowawcze), podejrzenie raka trzustki, powikłania PZT oraz niepowodzenie leczenia endoskopowego. Ocena I – 88%, II – 12% – umiarkowane poparcie, ocena dowodów B

Badania dotyczące naturalnego przebiegu PZT wykazują, że znaczna liczba pacjentów (47–80%) doświadcza samoistnego złagodzenia bólu wraz z trwaniem cho-

roby [56, 57], jednak nieprzewidywalność tego zjawiska zmusza do poszukiwania metod uśmierzenia bólu. Nie ma określonego poziomu bólu i czasu, po którym należy podjąć leczenie operacyjne, jednak opóźnienie decyzji skutkuje pogorszeniem jakości życia, zwiększeniem kosztów medycznych i socjalnych [58] oraz uzależnieniem od opioidowych środków przeciwbólowych. Nie ma prospektywnych badań z randomizacją porównujących zachowawcze i chirurgiczne leczenie bólu, jednak istnieją przesłanki co do skuteczności leczenia operacyjnego [59–63]. Ponadto w dwóch badaniach z randomizacją wykazano przewagę leczenia operacyjnego nad endoskopowym w kontroli bólu w PZT ze zwężeniem przewodu trzustkowego [59, 60, 64]. Podejrzenie raka trzustki na tle PZT zawsze obliuguje do operacji resekcyjnej. Należy mieć na uwadze również nowotwory torbielowate trzustki (np. IPMN), by uniknąć nieprawidłowego w tym przypadku leczenia zachowawczego, oraz AZT, żeby uniknąć zbędnej resekcji. Opóźnienie w leczeniu raka trzustki przez nieprawidłową diagnozę wiąże się zwykle z niekorzystnymi następstwami [65, 66]. Chirurgiczny drenaż dróg żółciowych zaleca się w przypadku przewlekłej żółtaczką (trwającej dłużej niż miesiąc), ostrego zapalenia dróg żółciowych, wtórnej kamicy dróg żółciowych. Zwężenie przewodu żółciowego wspólnego może być skutecznie leczone poprzez wytworzenie hepatojejunostomii [67]. Zwężenie dwunastnicy dotyczy mniej niż 1% pacjentów i jeśli nie wiąże się z innymi powikłaniami PZT może być leczone przez wytworzenie gastrojejunostomii [67]. Objawowe pseudotorbiele trzustki mogą być leczone endoskopowo i chirurgicznie [68] poprzez wytworzenie zespolenia z jelitem na pętli Roux-en-Y lub z żołądkiem bądź poprzez operacje drenażowe przy współistnieniu poszerzenia przewodu trzustkowego [69]. **W celu optymalizacji wyników leczenia bólu, zmniejszenia ryzyka niewydolności egzokrynnej trzustki, a także poprawy jakości życia rekomenduje się wczesne rozważenie leczenia operacyjnego [1].**

Wybór typu zabiegu zależy od stopnia poszerzenia przewodu trzustkowego oraz obecności i lokalizacji guza. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów B

Chirurgiczny drenaż powinien być wykonywany w przypadku poszerzenia głównego przewodu trzustkowego **co najmniej do 5 mm**, po wcześniejszym pewnym wykluczeniu procesu rozrostowego; długość zespolenia znacząco wpływa na późne wyniki operacji [70–73]. Związany jest on z dobrą kontrolą bólu (80%) oraz z oszczędzeniem funkcji endo- i egzokrynnej gruczołu

[74]. Operacja drenażowa połączona z częściową resekcją głowy trzustki wskazana jest u pacjentów z masą guza zapalnego w głowie trzustki [75]. Pankreatoduodenektomia przynosi dobre wyniki w leczeniu PZT [74, 76–80]. Mimo zalecania operacji drenażowych i mieszanych jest ona najszerzej stosowaną interwencją chirurgiczną [81] i stanowi standard w podejrzeniu raka głowy trzustki. Resekcja dystalna jest przydatna, gdy podejrzewa się raka trzustki umiejscowionego w ogonie i pseudotorbiele z jednoczesnym krwawieniem oraz upośledzeniem odpływu soku trzustkowego w kierunku dwunastnicy.

Leczenie chirurgiczne torbieli rzekomych powinno być zarezerwowane dla przypadków, w których nie ma warunków do wykonania drenażu endoskopowego i/lub współwystępują inne powikłania wymagające operacji. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów C

Leczenie endoskopowe jest wskazane w niepowikłanych przypadkach, gdy torbiele znajdują się w zasięgu endoskopu. W przeciwnym razie preferowane jest leczenie chirurgiczne [1]. Chirurgiczny drenaż wewnętrzny polegający na wytworzeniu przetoki między jamą torbieli rzekomej a światłem żołądka lub jelita wiąże się z większą inwazyjnością przy zbliżonej skuteczności i ryzyku wystąpienia powikłań w porównaniu z drenażem endoskopowym [53]. Względnymi przeciwwskazaniami do przeprowadzenia drenażu są odległość ściany torbieli od ściany żołądka lub dwunastnicy przekraczająca 1 cm oraz obecność żyłaków i/lub naczyń krwionośnych o dużej średnicy pomiędzy wymienionymi strukturami [54, 82]. Operację należy przeprowadzić, gdy dwukrotny drenaż endoskopowy jest nieskuteczny. Leczenie chirurgiczne może być preferowane w przypadku współwystępowania zwężenia dróg żółciowych i/lub dwunastnicy w przebiegu PZT, a także w przypadku znacznego poszerzenia PW, niezależnie od obecności guza zapalnego głowy trzustki [6].

Chorzy z dziedzicznym zapaleniem trzustki oraz rodzinnym wywiadem raka trzustki (występowanie nowotworu u co najmniej 2 członków rodziny) powinni być poddawani badaniom w kierunku gruczolakoraka trzustki od 35. roku życia. Zaleca się coroczne badanie EUS i oznaczenie stężenia markera CA 19-9 w surowicy. Ocena I – 82%, II – 12%, III – 6% – umiarkowane poparcie, ocena dowodów B

Dane epidemiologiczne wskazują na 50–70-krotny wzrost ryzyka rozwoju raka trzustki u chorych z dzie-

dzicznym PZT. Ryzyko związane z wiekiem wzrasta znacząco między 40. a 50. rokiem życia i osiąga w wieku 70 lat wartość 54%. Wszystkim pacjentom z fenotypem i/lub genotypem charakterystycznym dla dziedzicznego PZT należy zalecać powstrzymanie się od palenia tytoniu i spożywania alkoholu. Zaleca się chorym coroczne badania w kierunku raka trzustki obejmujące EUS, spiralną wielorzędową CT lub MRI/MRCP [83]. Wybór metody zależy od jej dostępności i preferencji danego ośrodka. Rekomendujemy coroczne badania w kierunku raka trzustki obejmujące EUS i oznaczenie markera CA 19-9. Wszyscy pacjenci z pozytywnym wywiadem dziedzicznego zapalenia trzustki powinni mieć wykonywane badania genetyczne.

Rutynowe wykonywanie badań w kierunku raka trzustki w pozostałej grupie chorych na PZT nie jest obecnie zalecane, jednak pojawienie się nowych niepokojących objawów w każdym przypadku wymaga przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki. Ocena I – 88%, II – 12% – umiarkowane poparcie, ocena dowodów C

Ze względu na częstość występowania raka trzustki oraz ograniczoną czułość i specyficzność badań przesiewowych nie zaleca się rutynowych badań populacyjnych. Określenie grup ryzyka, w których badania przesiewowe mogłyby być kosztowo efektywne, jest obecnie przedmiotem intensywnych badań. Wydaje się, że osoby z nowo zdiagnozowaną cukrzycą po 50. roku życia do ok. 36 miesięcy po jej wykryciu mogą stanowić grupę ryzyka będącą celem badań przesiewowych, jednak dane z piśmiennictwa dotyczące efektywności kosztowej badań w tej grupie pacjentów nie są wystarczające, aby obecnie badania takie rekomendować. Nie zaleca się także rutynowych badań przesiewowych u chorych na PZT, mimo znanego zwiększonego ryzyka względnego raka w tej populacji [84].

Ustalenie etiologii PZT umożliwia prognozowanie przebiegu choroby i określenie ryzyka wystąpienia powikłań. Ocena I – 75%, II – 25% – umiarkowane poparcie, ocena dowodów B

Przebieg choroby i ryzyko wystąpienia raka trzustki różnią się znacznie w zależności od etiologii PZT [85, 86]. Jak udowodniły badania epidemiologiczne, zwapnienia oraz niewydolność zewnątrzwydzielnicza i wewnątrzwydzielnicza pojawiają się po krótszym czasie trwania choroby o etiologii alkoholowej w porównaniu

z innymi przyczynami. Zaprzestanie spożywania alkoholu może zmniejszyć tempo progresji, zredukować ból związany z PZT i częściowo przywrócić funkcję zewnątrzwydzielniczą trzustki [23]. Palenie tytoniu uznano za niezależny czynnik ryzyka rozwoju PZT [17, 87]. U pacjentów z wczesnym początkiem PZT, zwłaszcza o genetycznym podłożu (< 20 lat), występuje znacznie wyższe ryzyko rozwoju raka trzustki, natomiast zaprzestanie palenia może zmniejszyć to ryzyko w tej grupie chorych. Pacjenci z różnymi mutacjami genetycznymi mają odmienne obrazy kliniczne (np. późniejszy rozwój cukrzycy) [85, 86].

Badania genetyczne powinny być zalecone pacjentom z rodzinnym wywiadem zapalenia trzustki i/lub przy wczesnym początku choroby (< 20 lat). Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów C

Wykonywanie badań genetycznych nie jest rekomendowane u wszystkich pacjentów z PZT. Warto zwrócić uwagę, że wyniki badań genetycznych nie wpływają na sposób leczenia, jednak mogą pomóc pacjentowi w lepszym zrozumieniu istoty choroby, a także mogą mieć wpływ na plany rodzinne chorującej osoby. Badania genetyczne nie są rekomendowane u pacjentów z PZT o etiologii alkoholowej, chociaż znane są różne mutacje związane z większym ryzykiem rozwoju takiej postaci choroby [1].

U chorego, u którego stwierdza się charakterystyczne zmiany morfologiczne PZT w badaniach obrazowych i współistniejące typowe zmiany kliniczne (biegunka i/lub niedożywienie), można rozpoznać niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki. Ocena I – 100% – silne poparcie, ocena dowodów B

Obecność typowych zmian morfologicznych charakterystycznych dla PZT przy współwystępowaniu objawów, takich jak biegunka, niedożywienie, wzdęcia, ból brzucha i dyspepsja, świadczy o rozpoznaniu niewydolności egzokrynnej trzustki i upoważnia do włączenia terapii suplementacyjnej enzymami trzustkowymi. Taka sytuacja nie wymaga wcześniejszej oceny funkcji egzokrynnej trzustki, a jedynie weryfikacji poprawy klinicznej po 4–6 tygodniach od jej zastosowania [1].

Piśmiennictwo

1. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *Unit Eur Gastroenterol J* 2017; 5: 153-99.

2. Jarosz M, Dzieniszewski J, Orzeszko M. 20-letnie, prospektywne obserwacje epidemiologiczno-kliniczne przewlekłego zapalenia trzustki. *Gastroenterol Pol* 2003; 10: 371-8.
3. Dzieniszewski J. Przewlekłe zapalenie trzustki, uwagi diagnostyczne i terapeutyczne. *Gastroenterologia w Codziennej Praktyce Lekarskiej* 2004; 7: 3-13.
4. Żuk K, Czkwianianc E, Degowska M, et al. Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego. *Prz Gastroenterol* 2011; 6: 339-52.
5. Fry LC, Mönkemüller K, Malfertheiner P. Diagnosis of chronic pancreatitis. *Am J Surg* 2007; 94 (Suppl): S45-52.
6. Bornman PC, Botha JF, Ramos JM. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S Afr Med J* 2010; 100: 845-60.
7. Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1262-3.
8. Yamaguchi K, Chijiwa K, Shimizu S, et al. Comparison of endoscopic retrograde and magnetic resonance cholangiopancreatography in the surgical diagnosis of pancreatic disease. *Am J Surg* 1998; 175: 203-8.
9. Mönkemüller KE, Kahl S, Malfertheiner P. Endoscopic therapy of chronic pancreatitis. *Dig Dis* 2004; 22: 280-91.
10. Hellerhoff KJ, Helmberger H 3rd, Rosch T, et al. Dynamic MR pancreatography after secretin administration: image quality and diagnostic accuracy. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 121-9.
11. Manfredi R, Lucidi V, Gui B, et al. Idiopathic chronic pancreatitis in children: MR cholangiopancreatography after secretin administration. *Radiology* 2002; 224: 675-82.
12. Biankin A, Oliver M, Pearce C, et al. Australasian treatment guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. March 2010.
13. Párniczky A, Abu-El-Haija M, Husain S, et al. EPC/HPSG evidence-based guidelines for the management of pediatric pancreatitis. *Pancreatology* 2018; 18: 146-60.
14. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352e8.
15. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 21-30.
16. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2017; 66: 487-494.
17. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Mullhaupt B, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 510-4.
18. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patient with hereditary pancreatitis. *JAMA* 2001; 286: 169-70.
19. Maisonneuve P, Frulloni L, Mullhaupt B, et al. Impact of smoking on patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33: 163-8.
20. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-7.
21. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Dimagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 442-6.
22. Imoto M, Di Magno EP. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2000; 21: 115-9.
23. Schneider A, Pfutzer RH. Treatment of alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2005; 23: 241-6.
24. Chauhan S, Forsmark CE. Pain management in chronic pancreatitis: a treatment algorithm. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 323-35.
25. Gullo L, Barbara L, Labo G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1063-8.
26. Safdi M, Bekal K, Martin S, et al. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33: 156-62.
27. Tringali A, Boskoski I, Costamagna G. The role of endoscopy in the therapy of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 145-65.
28. Czako L, Takács T, Hegyi P, et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 597-603.
29. Winstead NS, Wilcox CM. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis a review. *Pancreatology* 2009; 9: 344-50.
30. Domínguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 116-22.
31. Nakamura T, Arai Y, Tando Y, et al. Effect of omeprazole on changes in gastric and upper small intestine pH levels in patients with chronic pancreatitis. *Clin Ther* 1995; 17: 448-59.
32. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2010; 42 Suppl. 6: S381-406.
33. Domínguez-Munoz JE, Iglesias-García J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *JOP J Pancreas (Online)* 2010; 11: 158-62.
34. Lindkvist B, Phillips ME, Dominguez-Munoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: prevalence and diagnostic use. *Pancreatology* 2015; 15: 589-97.
35. Capurso G, Signoretti M, Archibugi L, et al. Systematic review and meta-analysis: small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *Unit Eur Gastroenterol J* 2016; 4: 697-705.
36. Ní Chonchubhair HM, Bashir Y, Dobson M, et al. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatology* 2018; 18: 379-85.
37. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-34.
38. Rosch T, Daniel S, Scholz M, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy* 2002; 34: 765-71.

39. Nguyen-Tang T, Dumonceau JM. Endoscopic treatment in chronic pancreatitis, timing, duration and type of intervention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 281-98.
40. Delhaye M, Matos C, Deviere J. Endoscopic technique for the management of pancreatitis and its complications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 155-81.
41. Dumonceau JM, Costamagna G, Tringali A, et al. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut* 2007; 56: 545-52.
42. Parkdo H, Kim MH, Moon SH, et al. Feasibility and safety of placement of a newly designed, fully covered self expandable metals stent for refractory benign pancreatic ductal strictures: a pilot study (with video). *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1182-9.
43. Eleftherladis N, Dinu F, Delhaye M, et al. Long-term outcome after pancreatic stenting in severe chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2005; 37: 223-30.
44. Costamagna G, Bulajic M, Dumonceau JM, et al. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results. *Endoscopy* 2006; 38: 254-9.
45. Lerch MM, Stier A, Wahnschaffe U, Mayerle J. Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 614-21.
46. Morgan DE, Smith JK, Hawkins K, et al. Endoscopic stent therapy in advanced chronic pancreatitis: relationships between ductal changes, clinical response, and stent patency. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 821-6.
47. Smits ME, Badiga SM, Rauws EA, et al. Long-term results of pancreatic stents in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 461-7.
48. Ponchon T, Bory RM, Hedelius F, et al. Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 452-6.
49. Kaufman M, Singh G, Das S, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 127-34.
50. Park DH, Lee SS, Moon SH, et al. Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial. *Endoscopy* 2009; 41: 842-8.
51. Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A, et al. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1102-11.
52. Kahaleh M, Shami VM, Conaway MR, et al. Endoscopic ultrasound drainage of pancreatic pseudocyst: a prospective comparison with conventional endoscopic drainage. *Endoscopy* 2006; 38: 355-9.
53. Lopes CV, Pesenti C, Bories E, et al. Endoscopic-ultrasound guided endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudocysts and abscesses. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 524-9.
54. Udd M, Leppäniemi AK, Bidell S, et al. Treatment of bleeding pseudoaneurysms in patients with chronic pancreatitis. *World J Surg* 2007; 31: 504-10.
55. Arslanlar S, Jain R. Benign biliary strictures related to chronic pancreatitis: balloons, stents or surgery. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 369-75.
56. Ammann RW, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 1132-40.
57. Lankisch PG, Seidensticker F, Lohr-Happe A, et al. The course of pain is the same in alcohol- and nonalcohol-induced chronic pancreatitis. *Pancreas* 1995; 10: 338-41.
58. Howard TJ, Jones JW, Sherman S, et al. Impact of pancreatic head resection on direct medical costs in patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2001; 234: 661-7.
59. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007; 356: 676-84.
60. Dite P, Rozuicka M, Zboril V, et al. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2003; 35: 553-8.
61. Farkas G, Leindler L, Daroczi M, et al. Prospective randomized comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391: 338-42.
62. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, et al. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combine with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1998; 228: 771-9.
63. Koninger J, Seiler CM, Sauerland S, et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection – a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with Berne modification. *Surgery* 2008; 143: 490-8.
64. Cahen D, Gouma DJ, Laramée P, et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1690-5.
65. Sakorafas GH, Sarr MG. Pancreatic cancer after surgery for chronic pancreatitis. *Dig Liv Dis* 2003; 35: 482-5.
66. Van Gulik TM, Moojen TM, van Geenen R, et al. Differential diagnosis of focal pancreatitis and pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl. 4: 85-8.
67. Vijungco JD, Prinz RA. Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003; 27: 1258-70.
68. Aghdassi A, Mayerle J, Kraft M, et al. Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36: 105-12.
69. Nealon WH, Walser E. Duct drainage alone is sufficient in the operative management of pancreatic pseudocyst in patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2003; 237: 614-20.
70. Adams DB, Ford MC, Anderson MC, et al. Outcome after lateral pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1994; 219: 481-7.
71. Greenlee HB, Prinz RA, Aranha GV. Long-term results of side-to-side pancreaticojejunostomy. *World J Surg* 1990; 14: 70-6.
72. Markowitz JS, Rattner DW, Warshaw AL. Failure of symptomatic relief after pancreaticojejunal decompression for chronic pancreatitis. Strategies of salvage. *Arch Surg* 1994; 129: 374-9.
73. Prinz RA, Aranha GV, Greenlee HB. Redrainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1986; 151: 150-6.

74. Sakorafas GH, Zobolas B. Lateral pancreatojejunostomy in the surgical management of chronic pancreatitis. Current concepts and future perspectives. *Dig Liv Dis* 2001; 33: 187-91.
75. Diener MK, Rahbari NN, Fischer L. Duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy for surgical treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2008; 247: 950-61.
76. Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, et al. Outcome of pancreaticoduodenectomy with pylorus preservation or with antrectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2000; 231: 293-300.
77. Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003; 27: 1211-6.
78. Sakorafas GH, Farnell MB, Nagorney DM, et al. Pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis: long-term results in 105 patients. *Arch Surg* 2000; 135: 517-23.
79. Schnelldorfer T, Lewin DN, Adams DB. Operative management of chronic pancreatitis: long-term results in 372 patients. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 1039-45.
80. Witzigmann H, Max D, Uhlmann D, et al. Outcome after duodenum-preserving pancreatic head resection is improved compared with classic Whipple procedure in the treatment of chronic pancreatitis. *Surgery* 2003; 134: 53-62.
81. Varghese TK, Bell RH Jr. Duodenum-preserving head resection for chronic pancreatitis: an institutional experience and national survey of usage. *Surgery* 2007; 142: 588-93.
82. Johnson MD, Walsh RM, Henderson JM, et al. Surgical versus nonsurgical management of pancreatic pseudocysts. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 586-90.
83. Weckman L, Kylanpaa ML, Puolakkainen P, Halttunen J. Endoscopic treatment of pancreatic pseudocysts. *Surg Endosc* 2006; 20: 603-7.
84. Deviere J, Bueso H, Baize M, et al. Complete disruption of the main pancreatic duct: endoscopic management. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 445-51.
85. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 252-61.
86. Keim V, Bauer N, Teich N, et al. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene. *Am J Med* 2001; 111: 622-6.
87. Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al. Pain relapses in the first 10 years of chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1996; 171: 565-9.