



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Acute pancreatitis: from treatment to prevention

Sissingh, N.J.

Citation

Sissingh, N. J. (2024, October 17). *Acute pancreatitis: from treatment to prevention*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4098024>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4098024>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).





Appendices

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De pancreas, ook wel bekend als de alvleesklier, is een orgaan in de buik dat belangrijke functies heeft in de spijsvertering en het reguleren van de bloedsuikerspiegel. Acute pancreatitis is een plotselinge ontsteking die in ontwikkelde landen meestal wordt veroorzaakt door galstenen of overmatig alcoholgebruik. Het is een van de meest voorkomende aandoeningen in het maagdarmsstelsel die leidt tot een spoedopname in het ziekenhuis.

In de meest ernstige gevallen van acute pancreatitis kan er necrose (‘afsterven van weefsel’) optreden in de pancreas of in het omliggende vetweefsel. Een zorgwekkende complicatie bij deze patiënten is een secundaire infectie van dit afgestorven weefsel. Bovendien kan necrose leiden tot de vorming van trombose in belangrijke bloedvaten in de buik. Recidiverende episodes van acute pancreatitis komen voor bij een deel van de patiënten die acute pancreatitis hebben doorgemaakt. Een belangrijke rol hierbij speelt het niet detecteren of niet behandelen van de onderliggende oorzaak.

Sinds de oprichting van de Pancreatitis Werkgroep in 2002 is de behandeling van acute pancreatitis aanzienlijk verbeterd. Desondanks is het cruciaal om de behandelingsstrategieën van acute pancreatitis en de bijbehorende complicaties ‘*van behandeling tot preventie*’ verder te ontwikkelen. Deze noodzaak wordt onderstreept door de significante toename van de incidentie van acute pancreatitis over de jaren, een trend die naar verwachting blijft toenemen. Zoals benoemd in **Hoofdstuk 1**, worden in dit proefschrift enkele klinische studies gepresenteerd die zich richten op drie aspecten binnen acute pancreatitis: de behandeling van geïnfecteerde necrotiserende pancreatitis, splanchnische veneuze trombose in acute pancreatitis, en de preventie van recidiverende acute pancreatitis.

Deel I – Behandeling van geïnfecteerde necrotiserende pancreatitis

De voorkeursbehandeling voor geïnfecteerde necrotiserende pancreatitis is de minimaal invasieve stapsgewijze aanpak, die na antibiotica vaak start met het draineren van de geïnfecteerde necrose. Voor de publicatie van de POINTER-studie was er discussie over het ideale moment voor deze drainage, vanwege achterhaalde bewijzen uit het tijdperk van open chirurgie. De multicenter, gerandomiseerde POINTER-studie toonde aan dat uitstel van drainage leidde tot minder ingrepen in vergelijking met directe drainage, en dat meer dan een derde van deze patiënten succesvol behandeld werd met alleen antibiotica. Desondanks bleef de vraag of de follow-up periode van 6 maanden voldoende was om langetermijneffecten vast te stellen, vooral bij uitgestelde drainage. In **Hoofdstuk 2** presenteren we de resultaten van de lange termijn follow-up studie van de POINTER-studie. Hierin werden de patiënten die aan de

oorspronkelijke studie deelnamen opnieuw geëvalueerd. De resultaten toonden aan dat 93% van de patiënten die aanvankelijk conservatief behandeld waren, ook geen drainageprocedure nodig had op de lange termijn. Ook bevestigde het dat uitstel van drainage op de lange termijn tot minder ingrepen leidde. Een andere belangrijke bevinding was dat het uitstellen of zelfs weglaten van de drainageprocedure geen verhoogd risico op lange termijn complicaties gaf vergeleken met directe drainage.

Deel II – Splanchnische veneuze trombose in acute pancreatitis

Verscheidene bloedvaten in de buurt van de pancreas, zoals de vena porta, vena splenica en vena mesenterica superior (samen splanchnische venen genoemd), zijn vatbaar voor trombosevorming tijdens episodes van acute pancreatitis. Hoewel antistollings-therapie doorgaans de standaardbehandeling is voor splanchnische veneuze trombose, ontbreken specifieke behandelrichtlijnen die zijn gebaseerd op acute pancreatitis. Er bestaat een mogelijkheid dat antistolling minder effectief is bij trombose veroorzaakt door tijdelijke ontstekingen, zoals acute pancreatitis. Bovendien kan het gebruik van antistolling bij acute pancreatitis mogelijk een verhoogd bloedingsrisico met zich meebrengen. Om deze redenen hebben we in **Hoofdstuk 3** de effectiviteit en veiligheid van therapeutische antistolling bij patiënten met acute pancreatitis en splanchnische veneuze trombose onderzocht in een systematische review en meta-analyse. Deze studie omvatte zeven retrospectieve cohortstudies met in totaal 233 patiënten, waarvan ongeveer de helft behandeld werd met antistolling. Er werd aanzienlijke variatie waargenomen in het gebruik van antistolling, zowel tussen de studies onderling als bij verschillende trombuslocaties. Patiënten die behandeld werden met antistolling, vertoonden geen verbetering in klinische en radiologische uitkomsten in vergelijking met patiënten die geen antistolling kregen. De belangrijkste conclusie was echter dat de beschikbare studies van onvoldoende kwaliteit waren om onze onderzoeksvraag te beantwoorden. Dit betekent dat er geen duidelijke behandeladviezen kunnen worden opgesteld waar klinici momenteel op kunnen bouwen.

De huidige besluitvorming rond antistollingstherapie hebben we onderzocht middels een enquête onder 93 Nederlandse pancreasspecialisten, waarvan de resultaten zijn gepresenteerd in **Hoofdstuk 4**. Uit deze enquête bleek dat de pancreasspecialisten het eens waren over het gebruik van antistollingstherapie voor splanchnische veneuze trombose, met een voorkeur voor de behandeling bij acute trombose van de vena porta en in geval van progressie van trombose. De meerderheid van de ondervraagde pancreasspecialisten was van mening dat antistolling de klinische uitkomsten kan verbeteren. Echter, nieuwe klinische studies zijn noodzakelijk om deze collectieve opinie te onderbouwen. Op basis van de resultaten van zowel de meta-analyse als de enquête lijkt het erop dat momenteel niet alle trombose in de splanchnische vaten worden

behandeld met antistolling. Dit roept een belangrijke vraag op voor toekomstig onderzoek: is een dergelijke behandeling in elk scenario noodzakelijk?

Het is ook van belang om het natuurlijke beloop en de specifieke klinische gevolgen van splanchnische veneuze trombose bij patiënten met acute pancreatitis te begrijpen. Helaas is er beperkte literatuur beschikbaar over dit onderwerp in grote studiecohorten. In **Hoofdstuk 5** hebben we de resultaten gepresenteerd van een observationele, multicenter, cohortstudie met 432 patiënten met necrotiserende pancreatitis. Bij bijna een kwart werd splanchnische veneuze trombose vastgesteld na een mediane periode van 4 dagen. Een vroege CT-scan lijkt dus belangrijk om vroegtijdige antistollingsbehandeling te kunnen overwegen. Onafhankelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van trombose waren necrose in het pancreas weefsel, vooral in de staart, of centrale of subtotale necrose, en een jongere leeftijd van de patiënt. Meer dan de helft van de patiënten vertoonde spontane rekanalisatie, vaak al binnen 3 weken. Derhalve lijkt het niet zinvol om necrotische collecties tijdig te draineren als (preventieve) behandeling van splanchnische veneuze trombose. Darmischemie bleek een zeldzame maar ernstige complicatie te zijn die in alle gevallen tot de dood leidde, wat wijst op de ernst van trombose in de vena mesenterica superior. Daarnaast vonden we dat splanchnische veneuze trombose geassocieerd is met opname op de intensive care. Deze bevindingen benadrukken de noodzaak voor verder onderzoek om therapeutische strategieën voor splanchnische veneuze trombose in acute pancreatitis te verbeteren.

Deel III – Preventie van recidiverende acute pancreatitis

Het identificeren van patiënten die na een eerste acute pancreatitis episode risico lopen op ziekteprogressie, waarbij recidiverende acute pancreatitis vaak de eerstvolgende gebeurtenis is, is belangrijk. Door deze patiënten te herkennen, kunnen preventieve behandelstrategieën effectiever worden ingezet. In **Hoofdstuk 6** worden de resultaten van een observationele, multicenter, cohortstudie naar de incidentie van ziekteprogressie bij 1.184 patiënten na hun eerste episode van acute pancreatitis beschreven. Uit deze resultaten bleek dat bijna één op de vier patiënten opnieuw acute pancreatitis ontwikkelde. De incidentie was drie keer zo hoog bij patiënten met een alcohol gerelateerde pancreatitis en twee keer zo hoog bij patiënten met een onverklaarde oorzaak, vergeleken met patiënten met galsteen gerelateerde pancreatitis. Voor de laatste groep waren endoscopische retrograde cholangiopancreatografie (ERCP) en cholecystectomie, uitgevoerd binnen 3 maanden na het begin van de eerste pancreatitis episode, onafhankelijke beschermende factoren. Echter, ERCP werd binnen deze periode maar bij een derde van de patiënten uitgevoerd en cholecystectomie bij slechts twee derde van de patiënten. Naast een niet galsteen gerelateerde oorzaak, was ook recidiverende pancreatitis zelf een onafhankelijke risicofactor voor het ontwikkelen van chronische pancreatitis, evenals roken.

Ondanks internationale richtlijnen die adviseren om galstenen te evalueren en te behandelen bij patiënten met een acute pancreatitis, is het onbekend of deze aanbevelingen ook worden opgevolgd bij patiënten met een hoge alcoholconsumptie. Noch is het onduidelijk of het negeren van deze richtlijnen invloed heeft op het risico van deze patiënten om recidiverende acute pancreatitis te ontwikkelen. In **Hoofdstuk 7** presenteren we de resultaten van een observationele, multicenter, cohortstudie uitgevoerd bij 334 patiënten met een vermoedelijk diagnose van acute alcoholische pancreatitis, gesteld door hun behandelend arts. We vonden dat bijna één op de vijf patiënten galstenen had. De aanwezigheid van deze galstenen was significant geassocieerd met een verhoogd risico op recidiverende acute pancreatitis. We ontdekten ook dat een echografie om galstenen te detecteren niet consequent werd uitgevoerd bij de eerste ziekenhuisopname. Dit gold eveneens voor het uitvoeren van een cholecystectomie nadat galstenen waren geïdentificeerd. Cholecystectomie was geassocieerd met een lager, maar nog steeds relatief hoog, percentage van recidiverende acute pancreatitis in vergelijking met patiënten met onbehandelde galstenen. Dit benadrukt dat naast de overweging om een cholecystectomie uit te voeren, het stoppen met alcoholgebruik belangrijk is.

In **Hoofdstuk 8** werd de aandacht gevestigd op het ontbreken van een standaard strategie in Nederland voor de ondersteuning bij het stoppen met alcohol bij patiënten met acute alcoholische pancreatitis. Deze nationale enquête toonde aan dat motiverende interventies in het ziekenhuis en passende ontslagbeleid zelden worden toegepast. Met uitzondering van één ziekenhuis, waren er geen uniforme behandelprotocollen beschikbaar op de ondervraagde afdelingen. Dit suggereert dat de huidige richtlijnen voor problematisch alcoholgebruik niet worden geïmplementeerd, of dat betrokken zorgverleners mogelijk niet op de hoogte zijn van deze aanbevelingen. Deze bevindingen onderstrepen de dringende behoefte aan verbeteringen in de behandeling van patiënten met acute alcoholische pancreatitis.

Een gedetailleerde beschrijving van het studieprotocol van de multicenter cluster gerandomiseerde PANDA-studie werd beschreven in **Hoofdstuk 9**. Deze studie heeft als doel te onderzoeken of de implementatie van een gestructureerd ondersteuningsprogramma voor het verminderen of stoppen van alcoholgebruik kan helpen bij voorkomen van recidiverende acute pancreatitis bij patiënten die een eerste episode van acute alcoholische pancreatitis hebben doorgemaakt, in vergelijking met de huidige standaardzorg. Naast het primaire doel kijkt de studie ook naar secundaire uitkomstmaten, waaronder de reductie of het stoppen van alcoholgebruik, het voorkomen van andere alcohol gerelateerde ziekten, mortaliteit, kwaliteit van leven, en de kosten van de zorgkost. De follow-up periode beslaat één jaar na de inclusie van de patiënten.

Deze studie is een nog lopend project waarbij 33 Nederlandse ziekenhuizen betrokken zijn.

Samenvattend heeft dit proefschrift zich gericht op klinisch onderzoek waarin verschillende behandelstrategieën ‘*van behandeling tot preventie*’ van acute pancreatitis zijn geëvalueerd. Deze onderzoeken hebben nieuwe inzichten opgeleverd om de huidige klinische praktijk te verbeteren en hebben veelbelovende gebieden voor toekomstig onderzoek blootgelegd, zoals besproken in **Hoofdstuk 10**. De inspanningen van de Pancreatitis Werkgroep Nederland om de klinische uitkomsten voor alle patiënten met acute pancreatitis te verbeteren, blijven van cruciaal belang en zullen onverminderd worden voortgezet.