Chronische pancreatitis: een richtlijn voor eerste lijn

Adaptatie van een DUODECIM- richtlijn aan Belgische zorgcontext

Jelle Swinnen, Katholieke Universiteit Leuven

Co- auteur: Arne Van Roey, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof. Dr. Nicolas Delvaux, Katholieke Universiteit Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2020 – 2023

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Inleiding: Chronische pancreatitis (CP) is een complexe aandoening met een belangrijke impact op de gezondheid van de patiënt. In deze masterpaper trachten we een richtlijn op te stellen in verband met chronische pancreatitis voor eerstelijnsmedewerkers, zoals huisartsen, aangepast aan Belgische zorgcontext. Deze masterpaper behandelt voornamelijk risicofactoren, symptomatologie, diagnostiek en follow-up van CP.
Methode: Een bestaande DUODECIM- richtlijn over CP werd vergeleken met een aantal internationale richtlijnen aan de hand van een aantal klinische vragen. Een literatuurzoektocht werd verricht teneinde de meest recente evidentie te identificeren. Nadien werd er besloten om de aanbeveling van DUODECIM aan te passen of over te nemen en werd de toepasbaarheid in Belgische zorgcontext nagegaan. De nieuwe aanbevelingen werd nadien voorgelegd aan een panel van experten en eindgebruikers ter beoordeling.
Resultaten:
1 Risicofactoren voor het ontwikkelen van CP zijn recidiverende, acute pancreatitis, alcohol, roken, galsteenziekte, stofwisselingsziekten, erfelijke of auto-immune oorzaken.
2 Patiënten met CP presenteren zich voornamelijk met pijn in de bovenbuik die uitstraalt naar de rug, mogelijk in combinatie met misselijkheid en braken, gewichtsverlies, geelzucht, steatorree. Diabetes mellitus of gestoorde glucosetolerantie kunnen voorkomen in een laattijdig stadium.
3 Diagnose van chronische pancreatitis is vaak moeilijk en vereist verdere investigatie en onderzoek in tweede lijn. Wanneer er geen urgente reden voor verwijzing is (zoals bijvoorbeeld opstoot acute pancreatitis of complicaties van chronische pancreatitis) kunnen volgende onderzoeken uitgevoerd worden in eerste lijn: 1) Overweeg volgende laboratoriumtesten ter exclusie van alternatieve diagnoses en ter detectie gevolgen CP: CRP, COFO, leverfunctietesten, calcium, triglyceriden, nuchtere glucose, lipase; 2) Overweeg volgende beeldvormingsmodaliteiten: CT of MRI: onderzoek voor eerstelijnsdiagnostiek bij vermoeden van chronische pancreatitis; Echo: voornamelijk behulpzaam voor uitsluiten van andere oorzaken; Echo-endoscopie: wanneer cross-sectioneel onderzoek inconclusief is; 3) Overweeg pancreasfunctietesten bij nieuwe diagnose van CP of bij onduidelijke gevallen. Pancreasfunctietesten zijn complementair voor diagnose van CP.
4 Er is onvoldoende evidentie dat pijntoename of pijnafname een goede indicator is voor een negatieve evolutie.
5 Een patiënt met een bevestigde diagnose van CP wordt best opgevolgd door gespecialiseerde tweedelijnszorg. Echter heeft de eerste lijn ook een rol in de follow-up van patiënten met chronische pancreatitis: 1) Voorzie algemene levensstijl maatregelen; 2) Voorzie adequate pijnstilling; 3) Follow- up van exocriene pancreasfunctie: voorzie minstens een jaarlijkse klinische en biochemische evaluatie, in samenspraak met de tweedelijnszorg, voor het opsporen van exocriene pancreasdysfunctie en malnutritie en behandel indien nodig. Overweeg een DXA-meting tweejaarlijks; 4) Overweeg jaarlijkse follow up ter detectie van pancreaskanker gezien verhoogd risico op ontwikkelen van pancreaskanker bij patiënten met erfelijke chronische pancreatitis; 5) Voorzie follow up ter detectie van diabetes door middel van halfjaarlijkse HbA1c- bepaling.
6 Tot op heden is er geen betrouwbare diagnostische, prognostische of therapeutische biomerker voor chronische pancreatitis.
Conclusie: : CP is een complexe aandoening die een specialistische en gepersonaliseerde aanpak vereist die voornamelijk wordt voorzien in een secundair of tertiair centrum. In deze masterpaper stelden we een aantal aanbevelingen op voor eerstelijnsmedewerkers omdat het ons essentieel leek dat ook eerstelijnsmedewerkers zoals huisartsen op de hoogte zijn van de verschillende aspecten van CP gezien de belangrijke impact op de gezondheid van patiënten.

Dankwoord

Eerst en vooral zou ik graag mijn ouders willen bedanken. Zonder hun onvoorwaardelijke steun, vertrouwen en liefde was ik vandaag niet de persoon die ik nu ben. Ze supporterden en duimden altijd langs de zijlijn, ook wanneer het eens wat moeilijker ging. Zoveel ik aan mezelf twijfelde, zoveel vertrouwen hadden mijn ouders in mij.
Graag zou ik mijn vriendin Jolien bedanken. Altijd stond ze klaar om me op te peppen, op te vrolijken of om me wakker te schudden. Zonder haar had ik niet gestaan waar ik nu stond.
Ook een welgemeende bedankt aan mijn thesispartner Arne. Samen hebben we er hard voor gewerkt, met de nodige ups en downs.
Graag ook nog een woordje van dank aan prof. Dr. Nicolas Delvaux, onze promotor. Het aanpassen van een DUODECIM- richtlijn is niet eenvoudig en wanneer we vastzaten, konden we steevast bij hem terecht met onze vragen.
Bedankt aan alle collega's van AP Mol die hebben meegewerkt aan het realiseren van de masterproef en voor de fijne stage als HAIO, het was 1,5 jaar om nooit meer te vergeten.
Ook nog een welgemeende dankjewel aan Medikorspel en dr. Kara Vandeloo voor eerste, leerrijke jaar als HAIO. Op tijd en stond herinnerde ze mij aan mijn thesis, die toen voor mij nog zo ver weg leek.
Alsook een oprechte dank aan dr. Lieve Peeters, gastro-enteroloog verbonden aan het AZ Mol, voor haar input, ervaring en medewerking aan deze masterpaper.
Aan iedereen die ik nog vergeten ben: bedankt.

Inhoudsopgave

Abstract 3

Dankwoord 4

Inhoudsopgave 5

1. Inleiding 7

2. Methode 8

2.1 Screeningsfase 8

2.1.1 PIPOH elementen & het opstellen van klinische vragen 8

2.1.2 Systematische literatuurzoektocht & eerste screening van gevonden informatie 9

2.1.3 Beoordelen van de gevonden richtlijnen 9

2.1.4 Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 10

2.2 Adaptatiefase 10

2.3 Implementatiefase 10

3. Resultaten 11

3.1 Klinische vraag 1: Wie loopt het risico op het ontwikkelen van chronische pancreatitis? 11

3.1.1 Beoordeling en screening van de bronrichtlijnen 11

3.1.2 Adaptatiefase 14

3.1.3 Implementatiefase 15

3.2 Klinische vraag 2: Wat zijn de symptomen van chronische pancreatitis? 16

3.2.1 Beoordeling en screening van de bronrichtlijnen 16

3.2.2 Adaptatiefase 17

3.2.3 Implementatiefase 18

3.3 Klinische vraag 3: Hoe stelt men de diagnose van chronische pancreatitis in eerste lijn? 18

3.3.1 Beoordeling en screening van de bronrichtlijnen 18

3.3.2 Adaptatiefase 21

3.3.3 Implementatiefase 23

3.4 Klinische vraag 5: Is pijn een goede indicator voor negatieve evolutie bij chronische pancreatitis? 24
3.4.1 Beoordeling en screening van de bronrichtlijnen 24
3.4.2 Adaptatiefase 24
3.4.3 Implementatiefase 25
3.5 Klinische vraag 6: Hoe gebeurt de follow-up in eerste lijn bij chronische pancreatitis? 25
3.5.1 Beoordeling en screening van de bronrichtlijnen 25
3.5.2 Adaptatiefase 27
3.5.3 Implementatiefase 29
3.6 Klinische vraag 7: Zijn er goede biochemische merkers voor de opvolging van chronische pancreatitis? 30
3.6.1 Beoordeling en screening van de bronrichtlijnen 30
3.6.2 Adaptatiefase 30
3.6.3 Implementatiefase 31
4. Discussie 31
5. Conclusie 33
6. Conflict of interest 33
7. Planning voor update 34
8. Afkortingen 34
9. Bronnen 35
10. Bijlage 1: DUODECIM- richtlijn 38
11. Bijlage 2: PIPOH- elementen 41
12. Bijlage 3: Databanken 42
13. Bijlage 4: AGREE II 43
14. Bijlage 5: Zoekstrategie 45
15. Bijlage 6: GRADE 46
16. Bijlage 7: Conflict of interest 47
17. Bijlage 8: Reflectieverslag 48

1. Inleiding

Chronische pancreatitis (CP) is een progressieve en permanente aandoening waarbij, door chronische of terugkerende, episodische inflammatie van de pancreas, het normale pancreasweefsel wordt vervangen door littekenweefsel. Alcoholgebruik is de meest voorkomende oorzaak voor chronische pancreatitis. Andere mogelijke oorzaken zijn bijvoorbeeld roken, auto-immuunaandoeningen, genetische aandoeningen, idiopathische vormen, maligniteit,…[1]
Door fibrosering of verlittekening van de alvleesklier, neemt zowel de endocriene als de exocriene pancreasfunctie af, wat leidt kan lijden tot malabsorptieproblemen, steatorree, gestoorde glucosetolerantie of diabetes mellitus,… Tevens ervaren patiënten met CP vaak buikpijnklachten die meestal op de voorgrond staan.[2] De pijn situeert zich dan voornamelijk epigastrisch en kan uitstralen naar de rug. Eten lijdt vaak tot een toename van deze pijn.

De jaarlijkse incidentie van CP is wereldwijd ongeveer gelijklopend en varieert tussen de 5-14 gevallen per 100000 personen, de prevalentie bedraagt naar schatting 30-50/100000 personen. Ondanks dat alcoholconsumptie en tabaksgebruik stabiel zijn gebleven (of zelfs wat afgenomen), lijkt de recente literatuur een toename van de incidentie van CP over het afgelopen decennium te tonen. Deze stijging is meest waarschijnlijk toe te wijzen aan de verbetering van diagnostische modaliteiten voor CP, maar toch blijft de diagnose moeilijk.[3]

Ondanks de eerder lage prevalentie en de moeilijke diagnose, lijkt het ons toch belangrijk dat niet enkel gespecialiseerde tweede- en derdelijnszorg, maar ook eerstelijnszorg bekend is met de diagnostiek, behandeling en follow-up van CP. Dit omwille van het feit dat een gemiste of laattijdige diagnose/behandeling/ follow-up van CP gepaard gaat met een ongunstige gezondheidsuitkomst.

In deze masterpaper trachten we een richtlijn op te stellen voor de eerste lijn over CP. Hiervoor zullen we ons baseren op een bestaande EBM- richtlijn, opgesteld door de Finse artsenvereniging DUODECIM. Deze richtlijnen zijn te raadplegen via ebpracticenet, een digitale databank met evidence-based richtlijnen en informatie voor Belgische zorgverleners. Het opstellen van een richtlijn voor chronische pancreatitis in de eerste lijn (op basis van een DUODECIM- richtlijn) is een duo- masterproef die samen werd geschreven met collega-HAIO (Huisarts In Opleiding)en co- auteur Arne Van Roey.

2. Methode

Zoals reeds eerder vermeldt, zullen we trachten een richtlijn voor de eerste lijn te ontwikkelen voor CP. Hiervoor baseren we ons op een bestaande DUODECIM- richtlijn over CP (zie bijlage 1), die te vinden is in de digitale databank van ebpracticenet. Deze EBM-guideline zullen we vergelijken met meerdere internationale richtlijnen en op basis van deze vergelijking stellen we zo nodig een adaptatie voor van de DUODECIM richtlijn, aangepast naar Belgische zorgcontext.
Vanuit ebpractinet werd er een handleiding[4] voorzien die door ons gebruikt kon worden als leidraad en houvast voor adaptatie van een DUODECIM- richtlijn. De adaptatie van een DUODECIM- richtlijn omvat drie fases: een screeningsfase, een adaptatiefase en een implementatiefase.

2.1 Screeningsfase

2.1.1 PIPOH elementen & het opstellen van klinische vragen

De eerste stap van de screeningsfase omvat het opstellen van een aantal klinische vragen, vertrekkende vanuit PIPOH- elementen. Aan de hand van de geformuleerde klinische vragen (zie tabel 1), zullen we een vergelijking maken van de DUODECIM- richtlijn met andere richtlijnen. De PIPOH's die als basis dienen voor onderstaande klinische vragen zijn te vinden in bijlage 2.

Tabel 1. Klinische vragen	
Klinische vraag 1	Wie loopt het risico op het ontwikkelen van chronische pancreatitis?
Klinische vraag 2	Wat zijn de symptomen van chronische pancreatitis?
Klinische vraag 3	Welke onderzoeken voert men uit in eerste lijn om de diagnose van chronische pancreatitis te stellen?
Klinische vraag 4	Welke behandelingsopties zijn er voor chronische pancreatitis?
Klinische vraag 4a	Heeft alcoholstop een gunstig effect bij mensen met chronische pancreatitis op de mortaliteit in vergelijking met geen alcoholstop?
Klinische vraag 4b	Hebben pancreasenzym supplementen een gunstig effect op het verloop van chronische pancreatitis in vergelijking met geen specifieke behandeling?
Klinische vraag 4c	Heeft heelkunde een gunstig effect op pijn bij mensen met chronische vergelijking in vergelijking met een conservatief beleid?
Klinische vraag 4d	Zijn er bepaalde diëten die een positief effect hebben bij mensen met chronische pancreatitis?
Klinische vraag 5	Welke pijnmedicatie is subjectief de betere bij mensen met chronische pancreatitis?
Klinische vraag 6	Is pijn een goede indicator voor negatieve evolutie van chronische pancreatitis?
Klinische vraag 7	Hoe gebeurt de follow-up in eerste lijn van patiënten met chronische pancreatitis?
Klinische vraag 8	Zijn er goede biochemische merkers om de evolutie van chronische pancreatitis op te volgen?

In deze masterproef zullen we ons verder toespitsen op klinische vraag 1 tem 3 en klinische vraag 6 tem 8. De overige klinische vragen worden verder toegelicht in de masterproef van co-auteur Arne Van Roey.[5]

2.1.2 Systematische literatuurzoektocht & eerste screening van gevonden informatie

Na het opstellen van een aantal klinische vragen werd er door zowel de auteur als co-auteur een onafhankelijke literatuurzoektocht uitgevoerd. Deze zoektocht gebeurde in april 2021. De zoektocht naar richtlijnen gebeurde via de databases van Guidelines International Network (GIN) (g-i-n.net), National Guideline Clearinghouse (NGC) (guideline.gov), NHS (evidence.nhs.uk),TRIP database (tripdatabase.com) en Cebam Digital Library for Health (CDLH) (CDLH.be). De zoekterm die gebruikt werd, was 'Chronic Pancreatitis'. Indien er geen resultaten waren voor deze zoekopdracht, werd de zoekterm 'Pancreatitis' gebruikt. Na screening van de gevonden literatuur, verwijderen van duplicaten en toepassen van exclusiecriteria, werden er 4 richtlijnen weerhouden (bijlage 3).[6-9]

Deze 4 richtlijnen ondergingen reeds een korte screening vooraleer er werd overgegaan tot een meer doorgedreven screening. Er werd gekeken of de vier gevonden richtlijnen een antwoord gaven op de geformuleerde klinische vragen. De NICE richtlijn[6] en de Prodigy richtlijn[7] gaven op de meeste klinische vragen een antwoord, terwijl de ACG[8] en ESPEN richtlijn[9] op een minderheid van de vragen een antwoord gaf. Toch werden alle gevonden richtlijnen onderworpen aan een meer doorgedreven screening gezien ze allen één of meerdere klinische vragen beantwoordden.

2.1.3 Beoordelen van de gevonden richtlijnen

In een volgende stap werden de vier weerhouden richtlijnen onderworpen aan een grondige screening en doorlichting. Elk richtlijn werd door zowel auteur als co-auteur, onafhankelijk van elkaar, beoordeelt door het AGREE- II instrument (bijlage 4). Na beoordeling door het AGREE II instrument werd er besloten om de ESPEN richtlijn uit te sluiten gezien de lage kwaliteit van de richtlijn en de te nauwe focus op voeding bij CP.
Aanbevelingen uit de bronrichtlijnen die een antwoord gaven op de geformuleerde klinische vragen werden gebundeld en geïnventariseerd. Ook werd de sterkte van de verschillende aanbevelingen gedocumenteerd. Door de aanbevelingen te bundelen, zijn verschillen en overeenkomsten tussen de verschillende aanbevelingen op een gestructureerde manier samengevat, waardoor een mogelijke discussie en vergelijking tussen de verschillende aanbevelingen makkelijker wordt.
Tevens werden de drie weerhouden richtlijnen beoordeeld op samenhang. Er werd dieper ingegaan zoekstrategie en de klinische vragen die gebruikt werden in de bronrichtlijnen, de samenhang tussen de aanbevelingen in de richtlijn en de onderliggende evidentie waarop voortgebouwd werd en hoe de evidentie werd geïnterpreteerd.
Er werd gekeken naar de courantheid van de weerhouden richtlijnen. Wetenschappelijke evidentie is vaak snel achterhaald, waardoor er voor de geselecteerde richtlijnen gezocht werd naar mogelijke updaterapporten of (indien geen updaterapport aanwezig) een nieuwe literatuurzoektocht werd uitgevoerd. Deze literatuurzoektocht behelsde de tijdperiode van het jaar 2016 (dit is het jaar waarin de meest verouderde richtlijn is gepubliceerd) tot februari 2023. Eerst werd een zoektocht gedaan in Cochrane, nadien in Pubmed. Enkel Engelstalige artikels werden weerhouden, artikels werden gescreend op titel en abstract en duplicaten werden verwijderd. Een beschrijving van de zoekstrategieën is te vinden in bijlage 5.
Als laatste stap werd er nagekeken of de aanbevelingen uit de verschillende bronrichtlijnen toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext.

In de resultatensectie wordt de bovenstaande beoordeling van de richtlijnen meer in detail besproken en toegelicht.

2.1.4 Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

In deze laatste stap van de screeningsfase werd per klinische vraag de informatie die bekomen werd uit de voorgaande stappen gebruikt om te bekijken of de aanbevelingen van DUODECIM geadapteerd (overnemen me aanpassingen) of geadopteerd (overnemen zonder aanpassingen) dienden te worden. Na grondige beoordeling van de onderliggende literatuur, te vinden in de resultatensectie, besloten we om al de aanbevelingen van DUODECIM aan te passen. De aanbevelingen van DUODECIM op onze eerste en tweede klinische vraag kregen enkele mineure aanpassingen, terwijl de aanbeveling van DUODECIM op onze derde klinische vraag een majeure aanpassing kreeg. Voor klinische vraag 6 tot en met 8 stelden we een eigen aanbeveling op aangezien DUODECIM geen aanbeveling doet voor deze klinische vragen.

2.2 Adaptatiefase

Op basis van stap 1 stellen we geadapteerde aanbevelingen of nieuwe aanbevelingen voor. Elke aanbeveling krijgt een GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) (zie bijlage 6). Dit is een overzichtelijke manier om de kwaliteit van het onderliggende bewijs te beoordelen en te beschrijven én de sterkte van de aanbeveling bepalen en beschrijven. Een uitgebreide beschrijving van de adaptatiefase is te vinden in de resultatensectie.

2.3 Implementatiefase

Als laatste stap worden de voorgestelde aanbevelingen ter beoordeling voorgelegd aan een groep van eindgebruikers, namelijk huisartsen, en inhoudelijke experts. Alle panelleden/ experts ondertekenden een conflict of interest (zie bijlage 7). Tijdens een live sessie werden zowel de originele DUODECIM aanbevelingen voorgelegd als de nieuwe opgestelde aanbevelingen, samen met de evidentie waarop de aanbevelingen werden gebaseerd, waarna er een eventuele discussie plaatsvond. Een uitgebreide beschrijving is opnieuw te vinden in de resultatensectie.

3. Resultaten

Tabel 2 omvat een samenvatting van de verschillende aanbevelingen in de verschillende stappen van het proces. Hoe men tot de uiteindelijke voorgestelde aanbeveling is gekomen, vindt men in detail onder de verschillende subtitels.

3.1 Klinische vraag 1: Wie loopt het risico op het ontwikkelen van chronische pancreatitis?

3.1.1 Beoordeling en screening van de bronrichtlijnen

De NICE richtlijn[6] geeft een aanbeveling die een antwoord geeft op de klinische vraag. De richtlijn vermeldt dat er buiten alcoholgebruik nog enkele andere oorzaken zijn, zoals genetische factoren, auto-immune oorzaken, metabole oorzaken en structurele of anatomische oorzaken. Belangrijk om te vermelden is dat de NICE-richtlijn een andere klinische vraag heeft opgesteld, die voornamelijk geïnteresseerd is naar de waarde van diagnostiek voor het opsporen van een idiopathische of genetische oorzaak. Voor deze klinische vraag vonden zij geen relevante studies, waardoor er een eigen expertopinie werd opgesteld. Deze aanbeveling/expertopinie geeft echter ook een antwoord op onze klinische vraag. Door gebrek aan evidentie op hun klinische vraag is er geen GRADE of niveau van evidentie vermeldt. Gezien er geen onderliggende evidentie is gebruikt, is een beoordeling op samenhang en consistentie niet mogelijk. Een laatste update van de richtlijn vond plaats in december 2020, waardoor deze zeker nog recent lijkt.

De Prodigy richtlijn vermeldt alcohol, roken, idiopathische CP, auto-immune aandoeningen, genetische aandoeningen, medicatiegebruik, obstructieve oorzaken en zeldzamer tropische pancreatitis. Er wordt geen GRADE of niveau van evidentie vermeldt. De zoekstrategie vermeldt in de Prodigy- richtlijn is eerder vaag. Er wordt vermeldt dat er gebruik werd gemaakt van een PICOT, maar deze staat nergens vermeldt. De tijdsperiode waarin gezocht werd is duidelijk beschreven, waarbij er ook een vermelding is van nieuwe evidentie. Er wordt aangegeven dat er verschillende combinaties van zoektermen werden gebruikt, maar waarbij enkel een paar kernzoektermen worden vermeld. Er wordt duidelijk vermeld waar men de evidentie is gaan zoeken en ook de exclusiecriteria zijn duidelijk vermeldt.
Er worden drie artikels[10-12] vermeldt waarop de Prodigy-richtlijn zich baseert. Deze drie artikels[10-12] zijn allen reviews en de inhoud van deze artikels is consistent met hoe deze wordt samengevat en geïnterpreteerd door de auteurs. Deze drie bronnen maken ook geen vermelding van GRADE of een ander scoringssysteem. In de Prodigy- richtlijn wordt er wel gesproken van een GRADE- systeem, maar nergens lijkt er een GRADE- aanbeveling te vinden. Ook is er geen beschrijving van studielimitaties of sterke punten van de evidentie waarop de aanbeveling is gebaseerd. De richtlijn is gereviewd tot en met 2016 waardoor deze reeds wat verouderd is. Er wordt vermelding gemaakt van nieuwe evidentie, maar nergens wordt beschreven of deze evidentie al verwerkt is in deze versie van de richtlijn.

De ACG guideline geeft geen antwoord op bovenstaande klinische vraag waardoor deze niet verder beoordeeld kan worden.

Een literatuurzoektocht werd uitgevoerd teneinde recentere evidentie op te sporen en toont nog 2 interessante artikels.[1,13]

Tabel 2: Samenvatting van de verschillende aanbevelingen			
	DUODECIM richtlijn	Voorlopige aanbeveling	Definitieve aanbeveling
Vraag 1: wie loopt het risico op het ontwikkelen van CP?	Recidiverende, acute pancreatitis. Alcohol. Galsteenziekte. Stofwisselingsziekte. Erfelijke chronische pancreatitis. Auto-immune vorm.	Recidiverende, acute pancreatitis. Alcohol. Roken. Galsteenziekte. Stofwisselingsziekte. Erfelijke chronische pancreatitis. Auto- immune vorm. **(GRADE 1A)**	Recidiverende, acute pancreatitis. Alcohol. Roken. Galsteenziekte. Stofwisselingsziekte. Erfelijke chronische pancreatitis. Auto- immune vorm. **(GRADE 1A)**
Vraag 2: Wat zijn de symptomen van CP?	Pijn in de bovenbuik die uitstraalt naar de rug, mogelijk in combinatie met misselijkheid en braken, gewichtsverlies, geelzucht	Pijn in de bovenbuik die uitstraalt naar de rug, mogelijk in combinatie met misselijkheid en braken, gewichtsverlies, geelzucht, steatorree. Diabetes mellitus of gestoorde glucosetolerantie kunnen voorkomen in een laattijdig stadium. **(GRADE 1C)**	Pijn in de bovenbuik die uitstraalt naar de rug, mogelijk in combinatie met misselijkheid en braken, gewichtsverlies, geelzucht, steatorree. Diabetes mellitus of gestoorde glucosetolerantie kunnen voorkomen in een laattijdig stadium. **(GRADE 1C)**
Vraag 3: Hoe gebeurt de diagnose van CP in eerste lijn?	Plasma/urine amylase, urine trypsinogeen-2, bloedleukocytentelling en CRP . Plasmaconcentraties van alkalische fosfatase en bilirubine. nuchtere bloedglucose. CA 19-9-antigeen. fecale elastase-1. CT en MRI	Diagnose van chronische pancreatitis is vaak moeilijk en vereist verdere investigatie en onderzoek in tweede lijn. Wanneer er geen urgente reden voor verwijzing is (zoals bv opstoot acute pancreatitis, complicaties CP) kunnen volgende onderzoeken uitgevoerd worden in eerste lijn: 1. Laboratoriumtesten: uitsluiten alternatieve diagnoses en opsporen gevolgen CP a. CRP, COFO, leverfunctietesten, calcium, triglyceriden, nuchtere glucose, amylase. 2. Beeldvorming a. CT of MRI: onderzoek voor eerstelijnsdiagnostiek bij vermoeden van chronische pancreatitis b. Echo: voornamelijk behulpzaam voor uitsluiten van andere oorzaken c. Echo-endoscopie: wanneer MRI of CT inconclusief is. 3. Pancreasfunctietesten: complementair voor de diagnose van chronische pancreatitis, best uitgevoerd bij nieuwe diagnose of bij onduidelijke gevallen. **(GRADE 2B)**	Diagnose van chronische pancreatitis is vaak moeilijk en vereist verdere investigatie en onderzoek in tweede lijn. Wanneer er geen urgente reden voor verwijzing is (zoals bijvoorbeeld opstoot acute pancreatitis, complicaties chronische pancreatitis) kunnen volgende onderzoeken uitgevoerd worden in eerste lijn: 1. Overweeg volgende laboratoriumtesten ter exclusie van alternatieve diagnoses en ter detectie gevolgen CP a. CRP, COFO, leverfunctietesten, calcium, triglyceriden, nuchtere glucose, lipase. 2. Overweeg volgende beeldvormingsmodaliteiten a. CT of MRI: onderzoek voor eerstelijnsdiagnostiek bij vermoeden van chronische pancreatitis b. Echo: voornamelijk behulpzaam voor uitsluiten van andere oorzaken c. Echo-endoscopie: wanneer cross-sectioneel onderzoek inconclusief is. 3. Overweeg pancreasfunctietesten bij nieuwe diagnose van CP of bij onduidelijke gevallen. Pancreasfunctietesten zijn complementair voor diagnose van CP. **(GRADE 2B)**

Vraag 6: Is pijn een goede indicator van negatieve evolutie bij CP?	Geen aanbeveling	Er is onvoldoende evidentie dat pijntoename of pijnafname een goede indicator is voor een negatieve evolutie. **(GRADE 2C)**	Er is onvoldoende evidentie dat pijntoename of pijnafname een goede indicator is voor een negatieve evolutie. **(GRADE 2C)**
Vraag 7: Hoe gebeurt de follow-up van CP in eerste lijn?	Geen aanbeveling	Een patiënt met een bevestigde diagnose van CP wordt best opgevolgd door gespecialiseerde tweedelijnszorg. Echter heeft de eerste lijn ook een rol in de follow-up van patiënten met chronische pancreatitis, namelijk: 1. Voorzie algemene levensstijl maatregelen 2. Voorzie adequate pijnstilling 3. Follow- up van exocriene pancreasfunctie a. Zorg voor minstens een jaarlijkse klinische en biochemische evaluatie, in samenspraak met de tweedelijnszorg, voor het opsporen van exocriene pancreasdysfunctie en malnutritie en behandel indien nodig b. Zorg voor een DXA-meting tweejaarlijks. 4. Overweeg jaarlijkse follow up ter detectie van pancreaskanker gezien verhoogd risico op ontwikkelen van pancreaskanker bij patiënten met erfelijke chronische pancreatitis 5. Voorzie follow up ter detectie van diabetes door middel van halfjaarlijkse HbA1c- bepaling. **(GRADE 2B)**	Een patiënt met een bevestigde diagnose van CP wordt best opgevolgd door gespecialiseerde tweedelijnszorg. Echter heeft de eerste lijn ook een rol in de follow-up van patiënten met chronische pancreatitis, namelijk: 1. Voorzie algemene levensstijl maatregelen 2. Voorzie adequate pijnstilling 3. Follow- up van exocriene pancreasfunctie a. Voorzie minstens een jaarlijkse klinische en biochemische evaluatie, in samenspraak met de tweedelijnszorg, voor het opsporen van exocriene pancreasdysfunctie en malnutritie en behandel indien nodig b. Overweeg een DXA-meting tweejaarlijks. 4. Overweeg jaarlijkse follow up ter detectie van pancreaskanker gezien verhoogd risico op ontwikkelen van pancreaskanker bij patiënten met erfelijke chronische pancreatitis 5. Voorzie follow up ter detectie van diabetes door middel van halfjaarlijkse HbA1c- bepaling. **(GRADE 2B)**
Vraag 8: Zijn er goede biochemische merkers om de evolutie van CP op te volgen?	Geen aanbeveling	Tot op heden is er geen betrouwbare diagnostische, prognostische of therapeutische biomerker voor chronische pancreatitis. **(GRADE 2C)**	Tot op heden is er geen betrouwbare diagnostische, prognostische of therapeutische biomerker voor chronische pancreatitis. **(GRADE 2C)**

Het artikel van Hegyi et al.[13] is een consensus richtlijn voor de risicofactoren voor chronische pancreatitis. In dit artikel worden enkele stellingen opgesteld op basis van de meest recente evidentie voorhanden en krijgen deze stellingen een GRADE- beoordeling. Nadien worden deze stellingen voorgelegd aan een expertpanel, waarbij er door middel van een 9-punts Likertschaal, een mate van overeenstemming of consensus wordt bekomen. In dit artikel stelt men dat roken, alcohol en bepaalde genetische factoren de meest voorname risicofactoren zijn. Hierbij wordt deze stelling beoordeeld met een hoge kwaliteit van onderliggende evidentie, als een sterke aanbeveling en een sterke consensus. Deze stelling is gebaseerd op een aantal grote systematische reviews en meta-analyses.
Het artikel van Beyer et al.[1] is een Duitse richtlijn voor klinische praktijk en is zeer recent (2022). Ook hier wordt er vermelding gemaakt van de meest belangrijke risicofactoren zoals alcohol, roken, genetische factoren, auto- immune factoren of idiopathische factoren.

De aanbevelingen van zowel de NICE-richtlijn als die van de Prodigy-richtlijn lijken zeker toepasbaar in de Belgische zorgcontext gezien deze opgesteld zijn door een expertpanel dat werkzaam is in de westerse wereld. Wanneer we de studies bekijken uit de literatuurzoektocht, zien we dat de studie Hegyi et al.[13] gebruik maken van een aantal grote systemische reviews en meta-analyses, waarbij de voornaamste studiepopulatie ook afkomstig is uit de westerse wereld. Gezien de aard van de aanbeveling, is een beoordeling over kosteneffectiviteit en haalbaarheid niet van toepassing.

3.1.2 Adaptatiefase

Recidiverende, acute pancreatitis. Alcohol. Roken. Galsteenziekte. Stofwisselingsziekte. Erfelijke chronische pancreatitis. Auto- immune CP. **GRADE 1A - sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht**

Wanneer we de verschillende bronrichtlijnen en de DUODECIM richtlijnen bekijken, bemerken we dat deze in grote lijnen allen hetzelfde vermelden. Zo wordt alcohol, auto-immune oorzaken, metabole oorzaken, erfelijke oorzaken en obstructieve of anatomische oorzaken vermeldt door de bronrichtlijnen. Ook recidiverende acute pancreatitis wordt vermeldt door zowel NICE als DUODECIM. Een belangrijk element dat niet vermeldt wordt door NICE en DUODECIM, is roken, terwijl roken wel wordt vermeldt in de Prodigy-richtlijn. Het artikel van Hegyi et al.[13] geeft aan dat alcohol, roken en genetische factoren belangrijke risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van CP. Zoals eerder vermeldt beoordelen ze dit hoge kwaliteit van onderliggende evidentie, als een sterke aanbeveling en een sterke consensus. De stelling dat rookgedrag ook een risicofactor is voor het ontwikkelen van CP, wordt onderbouwd door een meta-analyse[14] die 10 case-control studies en 2 cohort studies omvat met in totaal 1705 patiënten met CP met als conclusie dat roken zeker kan bijdragen tot het ontwikkelen van CP. Rokers zouden twee tot drie keer zo'n groot risico hebben op het ontwikkelen van CP in vergelijking met niet-rokers. Ook vermelden ze een dosis-gerelateerd effect in verband met roken, waarbij meer roken leidt tot een verhoogde kans op het ontwikkelen van CP. Als sterktes halen ze aan dat ze het confounder-effect, met alcohol als confounder, tot een minimum hebben kunnen te reduceren, maar het confounder effect kan nog in beperkte mate aanwezig zijn. Als studiebeperking vermelden ze dat ze een meta-analyse vaak afhankelijk is van de gebruikte data en erkennen ze dat de het alcoholgebruik en rookgedrag in de studies niet goed in kaart is gebracht. Een andere limitatie is dat er ook

studies geïncludeerd werden die het effect van roken op acute pancreatitis (AP) onderzochten of studies die geen onderscheid maakten tussen acute en chronische pancreatitis. Ook wordt er een andere grote meta-analyse[15] aangehaald waar wel de relatie tussen roken en AP, CP en een combinatie van beiden werd onderzocht. Ook zij bevestigen de relatie tussen roken en het ontwikkelen van CP. Hiervoor baseren ze zich op 9 studies met in totaal 1490 patiënten. Als sterktes geven ze aan dat ze ook het confounder-effect tot een minimum hebben beperkt en dat er strikte inclusiecriteria werden gehanteerd. De beperkingen van deze meta-analyse worden ook opgesomd zoals dat het rookgedrag niet uniform in kaart is gebracht (dit werd niet meer geüpdatet tijdens de follow-up), een dosis-respons analyse kon men niet berekenen voor roken en CP en voornamelijk gebruik van case controle studies (vaak meer selectiebias en recall bias). De duur van tabaksgebruik is ook een belangrijke factor voor het ontwikkelen van AP en CP. Gezien het rookgedrag niet uniform in kaart werd gebracht, zou de correlatie tussen roken en AP/CP wat onderschat kunnen worden.
Het artikel van Beyer et al.[1] is een zeer recente klinische richtlijn uit Duitsland die tevens bovenstaande risicofactoren vermeldt, net zoals roken.

De aanbeveling in de bronrichtlijnen is gebaseerd op een drietal review artikels en voornamelijk ook expert opinie, terwijl het artikel van Hegyi et al.[13] zich op een ruime hoeveelheid evidentie baseert (cfr supra). Ook het artikel van Beyer et al.[1] vermeldt als klinische richtlijn roken mee als risicofactor. De aanbeveling van DUODECIM beschouwen we als een goede, korte aanbeveling die de meeste risicofactoren vermeldt, maar op basis van de bronrichtlijnen en de evidentie hogerop vermeldt, voegen we roken toe als risicofactor.
Gezien de aard van de aanbeveling is het moeilijk om een oordeel te doen naar de voor-en nadelen van de aanbeveling, de voorkeuren van de patiënt of de kosteneffectiviteit. De aanbeveling lijkt wel zeker toepasbaar voor de Belgische zorgcontext gezien de bronrichtlijnen ontwikkeld zijn voor de populatie van het Verenigd Koninkrijk. Het artikel van Beyer et al.[1] is een Duitse klinische richtlijn. Ook baseert Hegyi et al.[13] zich een groot deel op Westerse studies.

3.1.3 Implementatiefase

Recidiverende, acute pancreatitis. Alcohol. Roken. Galsteenziekte. Stofwisselingsziekte. Erfelijke chronische pancreatitis. Auto- immune CP.
GRADE 1A - sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht

De aanbeveling vermeldt in 3.1.2 werd voorgelegd aan het panel. Het panel was akkoord met deze aanbeveling en vermeldde tevens dat roken ook een zeer belangrijke risicofactor is voor het ontwikkelen van CP dus dat deze zeker zijn plaats heeft in de aanbeveling. We behouden dus de aanbeveling die we opstelden in 3.1.2.

3.2 Klinische vraag 2: Wat zijn de symptomen van chronische pancreatitis?

3.2.1 Beoordeling en screening van de bronrichtlijnen

De NICE-richtlijn geeft een aanbeveling om te denken aan CP als mogelijke diagnose voor patiënten die zich presenteren chronische of wederkerende episodes van bovenbuikpijn. In de richtlijn wordt er echter geen klinische vraag opgesteld voor hun aanbeveling. Deze is dus niet gebaseerd op onderliggende evidentie, maar wederom geformuleerd door het expertpanel. Hierdoor is er geen verdere beoordeling mogelijk over de onderliggende evidentie. Er werd geen GRADE opgesteld.
Het expertpanel benadrukt dat het belangrijk is om differentieel diagnostisch te denken aan CP bij een patiënt met wederkerende bovenbuikpijn, in alle zorgsettings (en dus ook in de eerste lijn). De diagnose is niet eenvoudig, waardoor patiënten vaak verscheidene consultaties moeten ondergaan vooraleer de diagnose van CP wordt gesteld. Dit leidt tot een laattijdige diagnose en verhoogde gezondheidskost voor de patiënt. Laattijdige diagnose of gemiste diagnose kan tevens een ongunstig effect hebben op de gezondheidstoestand van de patiënt.

De Prodigy- richtlijn geeft een uitgebreid antwoord op de klinische vraag. Prodigy vermeldt dat de diagnose vaak moeilijk is en onderzoek best in tweede lijn gebeurd. Men vermeldt voornamelijk om te denken aan CP bij patiënten met chronische of wederkerende bovenbuikpijn of veralgemeende buikpijn, zeker bij patiënten gekend met alcoholmisbruik. Ze bevelen aan om pijn en andere symptomen zoals opgeblazen gevoel, krampen, gewichtsverlies, malnutritie, steatorree of tekens van diabetes goed te bevragen. Ook bevelen ze aan om klinische tekens van CP op te sporen zoals geelzucht, epigastrische gevoeligheid, abdominale opzetting, tekens van chronisch leverlijden of kortademigheid. Er is geen vermelding van GRADE of niveau van evidentie. Ook hier geldt weer dat de zoekstrategie eerder vaag is. Er wordt vermeldt dat er gebruik werd gemaakt van een PICOT, maar deze staat nergens vermeldt. De tijdsperiode waarin gezocht werd is duidelijk beschreven (juli 2010 tem mei 2016), waarbij er ook een vermelding is van nieuwe evidentie. Het is niet duidelijk of deze nieuwe evidentie reeds verwerkt is deze versie van de richtlijn. Verschillende combinaties van zoektermen werden gebruikt, maar er worden enkel kernzoektermen vermeldt. Er is een heel duidelijke beschrijving van welke databanken er geraadpleegd werden en wat de exclusiecriteria zijn.
De richtlijn baseert zich op een expertopinie in twee reviewartikels[12,16] en op de NICE-richtlijn over alcohol-use disorders.[17] De aanbeveling in de Prodigy-richtlijn is duidelijk gebaseerd op de onderliggende evidentie, waarbij er consistentie is tussen de geselecteerde evidentie en hoe deze geïnterpreteerd wordt. Wel is de evidentie waarop gebaseerd wordt niet uitgebreid. Er is geen vermelding van studiebeperkingen van de gebruikte evidentie.

De ACG guideline geeft geen antwoord op bovenstaande klinische vraag waardoor deze niet verder beoordeeld kan worden.

De literatuurzoektocht toont ons nog een interessant artikel. Het artikel van Thompson et al.[18] is een zeer recente systematische review over symptomen bij CP. Deze systematische review omvat 22 observationele studies met in totaal meer dan 11000 patiënten. Hierbij was buikpijn het meest voorkomende symptoom (in 76% van de gevallen). Gewichtsverlies

(22%), geelzucht (11%) en steatorree (3%) werden ook beschreven. In ongeveer de helft van de gevallen was er een voorgeschiedenis van een acute pancreatitis, 28% van de patiënten hadden bij diagnose van CP ook diabetes mellitus. Thompson et al.[18] geven aan dat buikpijn het meest voorkomende symptoom is bij de westerse bevolking. Ook bij niet westerse beschavingen is buikpijn het meest aanwezige symptoom, maar wel in mindere mate. Diabetes komt voor bij zowel Westerse als niet Westerse populaties, doch bijna drie keer zo frequent bij de niet Westerse populaties.
Studiebeperkingen worden duidelijk vermeld. Zo is het mogelijk dat niet alle symptomen werden geïdentificeerd in de observationele studies, zeker voor de retrospectieve studies. Het is niet omdat een symptoom niet vermeldt is, dat de patiënt het niet ervaart. Dit kan leiden tot een ondervertegenwoordiging van bepaalde symptomen. Een andere beperking van de studie is dat patiënten die geen diagnose van CP krijgen omwille van klachten die initieel niet worden toegeschreven aan een mogelijkse aandoening van de pancreas, niet gerepresenteerd zijn in de systematische review.

De aanbevelingen in de verschillende bronrichtlijnen lijken toepasbaar in de Belgische zorgcontext. Zoals reeds eerder aangehaald is het expertpanel van de NICE- richtlijn werkzaam in de Westerse samenleving. De studies waarop de Prodigy-richtlijn zich baseert zijn ook Westerse studies. Wanneer we deze resultaten samenleggen met de recente systematische review van Thompson et al.[18] kunnen we aannemen dat de aanbeveling toepasbaar is voor Belgische zorgcontext. Gezien de aard van de aanbeveling, is een beoordeling over kosteneffectiviteit en haalbaarheid niet van toepassing.

3.2.2 Adaptatiefase

Pijn in de bovenbuik die uitstraalt naar de rug, mogelijk in combinatie met misselijkheid en braken, gewichtsverlies, geelzucht, steatorree. Diabetes mellitus of gestoorde glucosetolerantie kunnen voorkomen in een laattijdig stadium.
GRADE 1C - sterke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht

CP is een aandoening waarbij patiënten zich met verschillende klachten en symptomen kunnen presenteren. Wanneer we naar de NICE richtlijn kijken, zien we dat ze een summiere aanbeveling doen gebaseerd op een eigen expert-opinie. Prodigy daarentegen doet een veel uitgebreidere aanbeveling naar symptomatologie. Hierbij baseren ze zich op twee review[12,16] artikels en de NICE richtlijn over alcohol-use disorders[17]. Ze baseren zich dus wel op wat onderliggende evidentie. We vonden nog een zeer recente (2022) en grote systematische van Thompson et al.[18] die onderzocht welke symptomen voorkomen bij patiënt met CP. De studie van Thompson et al. toont dat buikpijn het meest voorkomende symptoom is, maar dat ook gewichtsverlies, geelzucht, steatorree voorkwamen. Ook werd er een voorgeschiedenis van AP vermeldt en tekens van diabetes mellitus (zie supra). Ook waren er nog een hele reeks andere tekens die vermeldt werden zoals anemie, ascites, dyspepsie, zowel onder-al overgewicht,… Deze systematische review toont dus aan dat patiënten met CP een heel scala aan symptomen kan ervaren zonder dat ze specifiek voorkomen bij CP. Het is in de eerste lijn dus niet eenvoudig om patiënten te selecteren voor verder onderzoek.

Gezien de heterogeniteit van klachten/ symptomen die kunnen voorkomen bij CP, kiezen we ervoor om de DUODECIM- aanbeveling in grote lijnen aan te houden. We weten echter dat

CP leidt tot een afname van de endocriene als exocriene pancreasfunctie, wat ertoe leidt dat patiënten ook klachten kunnen ervaren die hiermee samenhangen. DUODECIM vermeldt dit echter niet in hun aanbeveling. Prodigy verwijst wel naar mogelijke symptomen die hiermee kunnen samenhangen zoals malnutritie, steatorree, gewichtsverlies (door verminderde exocriene pancreasfunctie) of tekens van diabetes (door verminderde endocriene pancreasfunctie). Ook wordt er in het artikel van Thompson et al.[18] diabetes en tekens van exocriene pancreasdysfunctie zoals gewichtsverlies of steatorree aangehaald. We opteren er dus voor om enkele toevoegingen te doen aan de DUODECIM- aanbeveling, namelijk steatorree en gestoorde glucosetolerantie of diabetes. Hierbij vermelden we wel dat dit voornamelijk in een later stadia kan optreden, gezien de grote reservecapaciteit van de pancreas.

Gezien de aard van de aanbeveling is het moeilijk om een oordeel te doen over de voor-en nadelen van de aanbeveling of de voorkeuren van de patiënt. Wel is het zo dat, net omdat de symptomen zo verschillend kunnen zijn, dat het soms een hele zoektocht kan zijn voor arts en patiënt voordat een diagnose gesteld wordt. De aanbeveling lijkt ons zeker toepasbaar voor de Belgische zorgcontext gezien de studiepopulatie in Thompson et al.[18] ook een heel aantal studies met westerse populatie includeert die overeenkomt met de Belgische populatie. Tevens zijn de bronrichtlijnen ook ontwikkeld voor het Verenigd Koninkrijk, wat ook overeenkomt met de Belgische populatie.

3.2.3 Implementatiefase

Pijn in de bovenbuik die uitstraalt naar de rug, mogelijk in combinatie met misselijkheid en braken, gewichtsverlies, geelzucht, steatorree. Diabetes mellitus of gestoorde glucosetolerantie kunnen voorkomen in een laattijdig stadium.
GRADE 1C - sterke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht

De stelling uit 3.2.2 werd voorgelegd aan het panel waarbij het panel akkoord ging met deze stelling. Het panel vermeldde dat chronische pancreatitis inderdaad een zeer heterogene aandoening is die zich op zeer veel manieren kan presenteren en de symptomen vaak weinig specifiek zijn. Gezien de heterogeniteit van de klachten waarmee patiënten zich kunnen presenteren en het feit dat CP niet frequent voorkomt, is het in eerste lijn vaak zeer moeilijk om te denken aan CP.

3.3 Klinische vraag 3: Hoe stelt men de diagnose van chronische pancreatitis in eerste lijn?

3.3.1 Beoordeling en screening van de bronrichtlijnen

De NICE richtlijn doet geen aanbeveling op bovenstaande klinische vraag. Wel stelden ze zelf een klinische vraag op om een aanbeveling te doen naar de meest accurate diagnostische test ter diagnosestelling bij de moeilijkere, complexe gevallen wanneer eerstelijnsonderzoeken allen geen uitsluitsel geven. Hierbij konden ze 1 studie weerhouden van zeer lage kwaliteit over pancreasfunctietesting, waardoor het expertpanel oordeelde dat er onvoldoende evidentie is om hier een aanbeveling voor te doen. Om deze reden maakten ze van deze klinische vraag een research recommendation, een onderwerp waarnaar eventueel nog nieuw onderzoek kan gebeuren.

Er is dus geen GRADE of niveau van evidentie omdat er geen aanbeveling opgesteld is. Verdere beoordeling op onderliggende evidentie, samenhang en courantheid is dan ook niet mogelijk. Wel vermeldt het expertpanel dat diagnosestelling van CP vaak kan gebeuren door middel van cross-sectioneel onderzoek zoals CT of MRI. Als eerstelijnsonderzoeken vermelden ze voornamelijk echografie, CT of gastroscopie bij patiënten met symptomen die kunnen wijzen op CP. Dit voornamelijk ter bevestiging of exclusie van alternatieve diagnoses. Maar ook andere onderzoeken zijn mogelijk of zelfs beter afhankelijk van de kliniek van de patiënt. Ze vermelden dat er geen eenduidige test bestaat die de diagnose van CP kan bevestigen. Verder is geen duidelijke vermelding van andere mogelijke diagnostische onderzoeken.

De Prodigy richtlijn geeft als aanbeveling dat, indien er geen reden is voor verwijzing zoals complicaties van CP of patiënten met een acute pancreatitis, in eerste lijn voornamelijk een bloedonderzoek en echografie abdomen nuttig zijn. Dit voornamelijk om andere oorzaken uit te sluiten. Hierbij vermelden ze dat amylase niet steeds verhoogd is bij CP en dus niet diagnostisch is voor CP. Hun aanbeveling is voornamelijk gebaseerd op de NICE- richtlijn over alcohol-use disorders[17], een reviewartikel[16] en expertopinie van expertpanel van Prodigy van de vorige versie van de richtlijn. Wanneer we wat dieper naar de evidentie kijken, zien we dat de NICE- richtlijn over alcohol- use disorders[17] het voornamelijk heeft over beeldvorming als diagnostische modaliteit, waarbij aangehaald wordt dat echografie vaak in de eerste lijn wordt gebruikt omwille van de goede beschikbaarheid, terwijl in tweede lijn vaker CT gebeurd. Ook in het artikel van Mayerle et al.[16] wordt aangehaald dat er als eerste stap best echografie gebeurd. Indien onvoldoende kan aangevuld worden met CT of endo-echografie of MRI. Ook vermeldt het artikel van Mayerle et al.[16] dat pancreasfunctietesten complementair zijn voor de diagnose van CP. In beide artikels is er zeer weinig vermelding over laboratoriumtesten. Ook hier is de zoekstrategie eerder vaag, zoals reeds vermeldt bij de vorige vragen.

De ACG richtlijn beveelt CT of MRI aan als eerstelijnsdiagnose voor CP. Echo-endoscopie (EUS) wordt enkel aangeraden indien de diagnose van CP nog niet duidelijk is na cross-sectioneel onderzoek. Pancreasfunctietesten hebben een belangrijke waarde bij de diagnostiek van exocriene pancreas insufficiëntie (EPI), maar het gebruik voor de diagnostiek in CP is complementair. Het antwoord op de klinische vraag is dus tweeledig. Het eerste deel gaat over beeldvorming, het tweede luik gaat over pancreasfunctietesten (zoals bijvoorbeeld CCK stimulatietest, secretine-stimulatietest, fecaal elastase, 72u faecesvetbepaling, ^{13}C-mengtriglyceride-ademtest,…). Er is een duidelijke PICO opgesteld om klinische vragen te formuleren, maar verdere informatie over de zoekstrategie ontbreekt. Het eerste luik over beeldvorming krijgt heeft een sterke graad van aanbeveling, gebaseerd op lage kwaliteit van evidentie. Hierbij baseert men zich op de best mogelijke studie voorhanden, namelijk een systematische review/meta-analyse die de sensitiviteit van CT, MRI en EUS vergeleek voor de diagnose van CP, waarbij er geen significant verschil was tussen de verschillende modaliteiten.[19] Echo- endoscopie (EUS) wordt, omwille van het invasieve karakter en de lage specificiteit aangeraden indien cross-sectioneel onderzoek inconclusief is. De evidentie van de onderliggende bronnen wordt dus goed samengevat en geïnterpreteerd, ook al is de onderliggende evidentie beperkt. Studielimitaties van de onderliggende evidentie worden duidelijk beschreven, namelijk dat de studies uit het artikel van Issa et al.[19] niet allemaal een histologische bevestiging van CP hadden.

Het tweede luik over pancreasfunctietesten is benoemen ze als een key concept. Dit is geen aanbeveling en krijgt dus ook geen GRADE. Dit door de aard van de stelling of door het onderliggende bewijs. De richtlijn vermeldt dat het gebruik van pancreasfunctietesten voor de diagnose van CP controversieel is omdat pancreasfunctietesten gebruikt worden voor de diagnose van exocriene pancreas insufficiëntie (EPI), iets wat bij veel patiënten met CP klinisch pas optreedt wanneer er >90% destructie is van het pancreasweefsel en dus pas in een laat stadium voorkomt. Hierdoor heeft het een lage sensitiviteit in het opsporen van CP. De directe pancreasfunctietesten zoals CCK- stimulatietest of secretine-stimulatietest zijn vaak zeer lastig uit te voeren en zeker niet overal beschikbaar, net zoals indirecte pancreasfunctietest ^{13}C-mengtriglyceride-ademtest. De indirecte pancreasfunctietesten zoals fecaal elastase of 72u faecesvetbepaling zijn makkelijk beschikbare testen maar hebben dan weer een lagere sensitiviteit. Wel zijn pancreasfunctietesten een nuttig complementair onderzoek bij de diagnose van CP.

De literatuurzoektocht levert nog een paar interessante artikels op. Het artikel van Dominguez-Munoz et al.[20] is een samenvatting van aanbevelingen en stellingen die afkomstig zijn uit een uitgebreider artikel/richtlijn.[21] De aanbevelingen en stellingen zijn gebaseerd op onderliggende evidentie en krijgen dus een GRADE. Deze stellingen worden ook beoordeeld door een expertpanel door middel van een Delphi-procedure, waardoor men ook een graad van overeenkomst of consensus opstelt. Volgens Dominguez-Munoz et al.[20] heeft echografie van het abdomen heeft enkel een plaats bij diagnose in een vergevorderd stadium. Tevens is echo is zeer onderzoeker afhankelijk en is er soms moeilijke visualisatie van de pancreas door obesitas of intestinale gassen (GRADE 1A, sterke consensus). CT, MRI of EUS zijn de beste beeldvormingsmodaliteiten ter diagnose van CP, waarbij echo-endoscopie een nog betere techniek is dan MRI en CT (GRADE 1C, sterke consensus). EUS heeft is een zeer gevoelige methode voor de diagnose voor chronische pancreatitis (GRADE 1B, strong consensus). Dominguez-Munoz et al.[20] raden aan om pancreasfunctietesten te doen ter diagnose, zeker bij patiënten waarbij er nog morfologische onduidelijkheid is na beeldvorming (GRADE 2B, sterke consensus). Iedere patiënt met een nieuwe diagnose van CP wordt best gescreend voor EPI met een pancreasfunctietest, gezien morfologie en symptomen in dit stadium nog niet altijd betrouwbaar zijn. (GRADE 1A, sterke consensus). De review van Barry[22] geeft vermelding van een aantal laboratoriumtesten (COFO, serum amylase/lipase, leverfunctietesten, nuchtere glucose, lipiden, calcium, auto-immuun testen en pancreasfunctietesten). Een belangrijke opmerking die ze hier vermelden is dat pancreasenzymen zoals amylase of lipase bij CP vaak maar licht verhoogd of normaal zijn. Over beeldvorming stelt Barry een trapsgewijze aanpak voor, gebaseerd op kosteneffectiviteit, beschikbaarheid en het invasieve karakter van elke beeldvormingsmodaliteit. Er wordt geopteerd om te starten met CT. Indien deze onvoldoende informatie geeft, kan er een MRI gebeuren, met als laatste stap eventueel een EUS. Pancreasfunctietesten horen volgens Barry niet in de routine work-up of oppuntstelling, maar kunnen zeker nuttig zijn bij patiënten die klachten ervaren die passen bij CP, waarbij beeldvorming geen structurele afwijkingen toont.

3.3.2 Adaptatiefase

Diagnose van chronische pancreatitis is vaak moeilijk en vereist verdere investigatie en onderzoek in tweede lijn. Wanneer er geen urgente reden voor verwijzing is (zoals bijvoorbeeld opstoot acute pancreatitis, complicaties CP) kunnen volgende onderzoeken uitgevoerd worden in eerste lijn:

1. Laboratoriumtesten: uitsluiten alternatieve diagnoses en opsporen gevolgen CP
    a. CRP, COFO, leverfunctietesten, calcium, triglyceriden, nuchtere glucose, amylase
2. Beeldvorming
    a. CT of MRI: onderzoek voor eerstelijnsdiagnostiek bij vermoeden van chronische pancreatitis
    b. Echo: voornamelijk behulpzaam voor uitsluiten van andere oorzaken
    c. Echo-endoscopie: wanneer MRI of CT inconclusief is.
3. Pancreasfunctietesten: complementair voor de diagnose van chronische pancreatitis, best uitgevoerd bij nieuwe diagnose of bij onduidelijke gevallen.

GRADE 2B – zwakke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht

Een eerste belangrijk punt om te vermelden is dat de diagnose van CP vaak moeilijk is en voornamelijk gebeurd in tweede lijn. Vroegtijdige diagnostiek is belangrijk gezien de gemiste of laattijdige diagnostiek van CP leidt tot een negatieve gezondheidsuitkomst.

DUODECIM doet een aanbeveling naar de diagnostiek in eerste lijn (tabel 2). Het valt meteen op dat DUODECIM fel focust op laboratoriumonderzoek, terwijl de andere bronrichtlijnen zo goed als niet spreken over laboratoriumonderzoek. Zowel de NICE richtlijn als de ACG richtlijn doet geen vermelding over bloedname, Prodigy raakt het onderwerp over bloedname oppervlakkig aan door te vermelden dat levertesten verhoogd kunnen zijn en dat amylase niet diagnostisch is bij chronische pancreatitis. Wel vermelden ze dat een bloedname voornamelijk nuttig kan zijn bij een onzekere diagnose of om andere oorzaken uit te sluiten. Ook het artikel van Dominguez-Munoz et al.[20] doet geen vermelding van bloedname. De review van Barry et al.[22] doet wel een aanbeveling voor bloedname (COFO, serum amylase/lipase, leverfunctietesten, nuchtere glucose, lipiden, calcium, auto-immuun testen en pancreasfunctietesten). Er wordt wel duidelijke aangegeven dat amylase/lipase niet specifiek is voor CP. We halen hier ook nog even de systematische review van Sirtl et al.[23] aan. Zij vermelden een recente studie die aantoont dat een gedaalde amylasespiegel zijn waarde heeft als biomerker voor de diagnose van een chronische pancreatitis in het opzicht dat een gedaald amylase een reden is tot verder nazicht.[24] In het verlengde hiervan vinden we nog een studie die aantoont dat zowel een verlaagd amylase als lipase voorkomt bij patiënten met CP en dat deze bevinding niet genegeerd mag worden.[25] Alhoewel de waarde van gestegen pancreasenzymen zoals amylase of lipase bij AP duidelijk gekend zijn, blijft de evidentie omtrent het gebruik van amylase en lipase bij CP omstreden. We beslissen om een bloedname toch te overwegen, niet per se voor het aantonen van CP maar eerder voor het uitsluiten van andere mogelijke oorzaken. Het is een eenvoudig verkrijgbaar onderzoek met een lage kost en het kan de clinicus informatie verschaffen over alternatieve diagnoses. Qua kosten en haalbaarheid lijkt ons dit ook zeker voor de patiënt interessant. DUODECIM raadt als beeldvormingsmodaliteit CT of MRI aan. NICE doet hier niet meteen een aanbeveling naar, maar het expertpanel geeft wel aan dat de diagnose van CP vaak gesteld kan worden door middel van cross-sectioneel onderzoek zoals CT of MRI. Ook

geven ze aan dat echografie, CT of gastroscopie vaak gebruikte eerstelijnsonderzoeken zijn. Verder maken ze interessante bemerking dat, afhankelijk van de kliniek van de patiënt, er ook nog andere onderzoeken mogelijk zijn én zelfs beter, afhankelijk van de situatie. Prodigy raadt aan om in eerste lijn echografie uit te voeren. Ondertussen lijkt de onderliggende evidentie waarop Prodigy zich baseert wel wat verouderd. Zo baseren ze deze stelling mede op een artikel van Mayerle et al.[16] waarin men stelt dat dat CT en echo een gelijkaardige sensitiviteit hebben, terwijl een recente systematische review[19] dit heeft ontkracht (respectievelijke sensibiliteit van echo en CT is 67% en 75%). Deze systematische review wordt tevens als onderliggende evidentie aangehaald door de AGC richtlijn, maar ook door het artikel van Dominquez-Munoz et al.[20], door Beyer et al.[1] en door Barry.[22] Gezien de onderliggende evidentie doen we hier een aanbeveling om CT of MRI als eerste onderzoek te laten uitvoeren. De kost voor een CT of MRI is wel hoger dan die van een echografie. Volgens de RIZIV-tarieven (te raadplegen via de website van RIZIV) kost een echografie abdomen uitgevoerd door een radioloog aan conventietarief +/- €25 waarvan het eigen aandeel €2 bedraagt, terwijl MRI of CT +/- €150 euro kosten (of vijf keer zoveel als echografie!), waarvan het eigen aandeel +/- €3 is. Echografie is dus duidelijk goedkoper, maar gezien veel minder performant zal er toch nog vaak bijkomend een CT of MRI moeten gebeuren. Het lijkt ons dus ook een voordeel voor de patiënt: zo moet hij/ zij geen twee keer een onderzoek ondergaan. Ook het eigen aandeel dat de patiënt moet betalen is ongeveer vergelijkbaar. Wel adviseren we om steeds de voor en nadelen van elke beeldvormingsmodaliteit met de patiënt te bespreken. Toch vermelden we ook nog een echografie in de aanbeveling voor het uitsluiten van andere diagnoses gezien de kostprijs en de eenvoudige toegang tot echografie. EUS willen we ook nog vermelden in de aanbeveling, met de opmerking dat dit ons geen eerstelijnsonderzoek meer lijkt gezien dit uitgevoerd wordt door de gastro-enteroloog.
DUODECIM raadt fecaal elastase aan voor de diagnostiek van CP. NICE heeft een onderzoeksvraag opgesteld naar bijkomstige diagnosemogelijkheden bij een moeilijke diagnose van CP. Hierbij vonden ze één studie die een aantal pancreasfunctietesten vermeldt, maar de studie was van zo'n lage kwaliteit dat NICE geen aanbeveling hiervoor doet. Prodigy doet geen aanbeveling voor pancreasfunctietesten. De ACG guideline haalt aan dat het gebruik van pancreasfunctietesten controversieel is voor diagnostiek van CP, maar dat het zeker nuttig kan zijn als aanvulling bij de diagnostiek van CP. Dit omdat pancreasfunctietesten EPI aantonen, wat een gevolg kan zijn van CP. Pancreasfunctietesten zijn echter geen directe test voor het opsporen van CP. Indien men EPI wilt opsporen, geldt als gouden standaard een faecesvetbepaling of fecaal elastase.[8] Dominguez-Munoz et al.[20] raden dan weer wel pancreasfunctietesten aan ter diagnostiek, zeker indien de diagnose onduidelijk is. Ook raden zij dit aan om bij elke nieuwe diagnose uit te voeren. Barry[22] haalt dan weer aan dat er geen plaats is voor pancreasfunctietesten in de work-up voor CP, maar dat ze nuttig kunnen zijn bij onduidelijke casussen. Wij kiezen ervoor om pancreasfunctietesten als complementair beschouwen, die best uitgevoerd wordt in onduidelijke gevallen of een nieuwe diagnose. De keuze voor welke pancreasfunctietest, laten we in de handen van de arts-specialist.

3.3.3 Implementatiefase

Diagnose van chronische pancreatitis is vaak moeilijk en vereist verdere investigatie en onderzoek in tweede lijn. Wanneer er geen urgente reden voor verwijzing is (zoals bijvoorbeeld opstoot acute pancreatitis, complicaties chronische pancreatitis) kunnen volgende onderzoeken uitgevoerd worden in eerste lijn:

1. Overweeg volgende laboratoriumtesten ter exclusie van alternatieve diagnoses en ter detectie gevolgen CP
    a. CRP, COFO, leverfunctietesten, calcium, triglyceriden, nuchtere glucose, lipase.
2. Overweeg volgende beeldvormingsmodaliteiten
    a. CT of MRI: onderzoek voor eerstelijnsdiagnostiek bij vermoeden van chronische pancreatitis
    b. Echo: voornamelijk behulpzaam voor uitsluiten van andere oorzaken
    c. Echo-endoscopie: wanneer cross-sectioneel onderzoek inconclusief is.
3. Overweeg pancreasfunctietesten bij nieuwe diagnose van CP of bij onduidelijke gevallen. Pancreasfunctietesten zijn complementair voor diagnose van CP.

GRADE 2B – zwakke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht

Deze aanbeveling werd voorgelegd aan het panel. Het was een uitgebreide aanbeveling, wat dan ook leidde tot een uitgebreide discussie. Een eerste opmerking was de diagnose van CP zo goed als nooit in eerste lijn wordt gesteld. De diagnosestelling gebeurt bijna steeds in tweede of zelfs derde lijn. Meestal krijgen patiënten met een acute pancreatitis ook een vervolgraadpleging bij de arts-specialist met voorafgaand CT- grafisch onderzoek voor een mogelijke onderliggende oorzaak van de acute pancreatitis.
Wanneer een laboratoriumonderzoek in eerste lijn wordt aangevraagd, is dit meestal om alternatieve diagnoses aan te tonen of uit te sluiten. Vanuit de eerste lijn was hier voornamelijk de opmerking dat een uitgebreide bloedname in de eerste lijn weinig zinvol is gezien verdere uitwerking gebeurt door tweede of zelfs derde lijn. Wanneer men dan toch een laboratoriumtest wilt uitvoeren, leek het panel voornamelijk zinvol om CRP, COFO, leverfunctietesten, triglyceriden, nuchtere glucose en lipase aan te vragen. Calcium- bepaling gebeurt voor het opsporen van een hyperparathyreoïdie, een zeldzame oorzaak van CP. De artsen in het panel controleren bijna allemaal serum lipase in plaats van serum amylase omdat dit hen zo werd aangeleerd in de opleiding. Hierbij vermeldden het panel dat vroeger zowel lipase als amylase aangevraagd konden worden, maar dit is sinds de invoering van de cumulregel 337 niet meer mogelijk. Omwille van de ervaring van het panel met voornamelijk lipase, vervangen we amylase door lipase in onze aanbeveling. Doch lijkt ons het aanvragen van amylase niet verkeerd.
Qua beeldvorming waren er twee grote opmerkingen. De eerste opmerking was dat een MRI bovenbuik of MRI pancreas zeer moeilijk tot niet te bekomen is. Hiervoor is bijna altijd een aanvraag nodig van de arts- specialist. De tweede bemerking was dat echo-endoscopie ook niet mee als eerstelijnsonderzoek wordt beschouwd aangezien dit door de gastro-enteroloog wordt uitgevoerd.
Pancreasfunctietesten worden in de praktijk zeker gebruikt, waarbij men meestal een 24u faecesvetbepaling doet. Ook fecaal elastase kan gebruikt worden. Met andere pancreasfunctietesten had het panel minder ervaring. Belangrijk om te vermelden is dat

pancreasfunctietesten ook nodig zijn voor de opstart van pancreasenzymsubstitutie..
Ondanks dat 1) de ervaring is dat een MRI bovenbuik vaak niet bekomen kan worden door de eerste lijn en 2) we een aanbeveling doen voor de eerste lijn, lijkt het ons toch aangewezen om MRI te laten staan in onze aanbeveling aangezien MRI wel degelijk een plaats heeft in het diagnostisch bilan voor CP. De aanvraag voor een MRI behoort wel tot het domein van de arts-specialist.

3.4 Klinische vraag 5: Is pijn een goede indicator voor negatieve evolutie bij chronische pancreatitis?

3.4.1 Beoordeling en screening van de bronrichtlijnen

Zowel de NICE-richtlijn, de Prodigy-richtlijn als de ACG-richtlijn doen geen aanbeveling gerelateerd aan deze klinische vraag. Wel vermeldt de ACG richtlijn een scoringssysteem genaamd M-ANNHEIM. In dit scoringssysteem worden patiënten gecategoriseerd volgens etiologie, klinisch stadia en ernst van de ziekte. Pijn wordt ook meegenomen in dit scoringssysteem, waarbij het ervaren van meer pijn leidt tot een hogere score en dus een ernstiger stadia van CP.
Gezien er geen aanbeveling wordt vermeldt door de bronrichtlijnen, werd er wederom een nieuwe literatuurzoektocht uitgevoerd. Het artikel van Rahman et al.[26] is een systematische review van de verschillende scoringssystemen voor de ernst van CP. Dit artikel vermeldt ook het M-ANNHEIM scoringssysteem, maar ook het COPPS systeem. Beide scoringssystemen nemen pijn mee in hun scoringssysteem, waarbij een toename van de pijn leidt tot een hogere score en dus een ernstiger stadia (en slechtere prognose). Er is geen beschrijving van sterktes of limitaties in deze systematische review.
Het artikel van Lankisch et al.[27] is reeds een ouder reviewartikel dat gaat over het natuurlijke verloop van CP. Hierbij stelt men dat progressie van exo-en endocriene pancreasdysfunctie zeer beperkte tot geen invloed heeft op het pijnverloop bij patiënten met CP. Dit is een reactie op een reeds vroeger geformuleerde burn-out hypothese, waarbij er wordt gesteld dat de pijn bij patiënten met CP zou afnemen naarmate er meer destructie is van het pancreasweefsel. Deze burnout-hypothese wordt echter in twijfel getrokken. Ook het artikel van Dominguez-Munoz et al.[20] stelt dat er geen onderliggende evidentie is dat pijn afneemt naarmate CP vordert (GRADE 2C, matige consensus).
Omwille van het feit dat de bronrichtlijnen geen aanbeveling doen en de aard van aanbeveling, is een beoordeling naar de toepasbaarheid in Belgische zorgcontext niet van toepassing.

3.4.2 Adaptatiefase

Er is onvoldoende evidentie dat pijntoename of pijnafname een goede indicator is voor een negatieve evolutie.
GRADE 2C – zwakke aanbeveling, laag niveau van bewijskracht

DUODECIM doet geen aanbeveling in verband met deze klinische vraag, waardoor we zelf een aanbeveling opstellen. Geen enkele bronrichtlijn doet een aanbeveling of vermelding over pijn en evolutie van CP. In de literatuur is er niet veel beschreven over pijn en de evolutie van CP. Wanneer we dan de literatuur bekijken, zien we dat de resultaten ook

tegenstrijdig zijn. Vroeger beschreef men een burn-out hypothese, waarbij de pijn bij CP afneemt naarmate er meer en meer destructie is van pancreasweefsel. Deze stelling wordt echter door een aantal artikels[20,27] in twijfel getrokken. Verder vonden we nog een recente systematische review van Rahman et al.[26] die bestaande scoringssystemen voor CP vergelijkt. In een aantal van de scoringssystemen, zoals het M-ANNHEIM en COPPS scoringssysteem, wordt pijn meegenomen in het scoringssysteem, waarbij meer pijn juist leidt tot een hogere score en een slechtere classificatie/ prognose.

Gezien de zeer beperkte en tegenstrijdige evidentie, stellen we dat er onvoldoende evidentie is om een correlatie tussen pijn en evolutie van CP te kunnen beschrijven. Het lijkt ons echter wel nog een interessant onderwerp waar nog verder onderzoek naar kan gebeuren. Het lijkt ons zeker interessant om een verband te kunnen aantonen tussen pijn en de evolutie van CP, zowel voor clinicus als patiënt.

3.4.3 Implementatiefase

Er is onvoldoende evidentie dat pijntoename of pijnafname een goede indicator is voor een negatieve evolutie.
GRADE 2C – zwakke aanbeveling, laag niveau van bewijskracht

De stelling uit 3.4.2 werd voorgelegd aan het panel, waarbij er geen verdere opmerkingen waren. De aanbeveling werd dan ook niet aangepast.

3.5 Klinische vraag 6: Hoe gebeurt de follow-up in eerste lijn bij chronische pancreatitis?

3.5.1 Beoordeling en screening van de bronrichtlijnen

De NICE richtlijn doet een uitgebreide aanbeveling op bovenstaande klinische vraag. NICE beveelt een follow up van EPI en malnutritie aan door middel van jaarlijkse klinische en biochemische beoordeling, in samenspraak met het gespecialiseerde centrum. Tevens doet NICE een aanbeveling om een tweejaarlijkse botdensitometrie (DXA)-screening voor te stellen aan de patiënt. NICE stelt voor om jaarlijkse screening naar pancreaskanker te overwegen bij patiënten met erfelijke CP. Als laatste stellen ze voor om patiënten met CP halfjaarlijks te screenen voor diabetes met HbA1c bepaling. Belangrijk om te vermelden is dat zich in de NICE richtlijn voornamelijk hebben gefocust op het tijdsinterval voor follow-up en niet zozeer de manier waarop. De gebruikte zoekstrategie voor de klinische vragen is duidelijk opgesteld, waarbij het duidelijk is waar gezocht werd. Enkel de tijdsperiode is niet geheel duidelijk. Er werden geen relevante artikels gevonden voor hun klinische vragen en is dus verdere beoordeling op de gebruikte evidentie niet mogelijk. Wel formuleert het expertpanel een eigen aanbeveling voor de verdere follow-up, hier geeft men geen GRADE aan. Deze aanbeveling wordt opgedeeld in 3 grote delen, namelijk 1) follow-up van de exocriene pancreasfunctie 2) follow-up ter detectie van diabetes en 3) follow-up ter detectie van pancreascarcinoom.
Voor de follow-up van de exocriene pancreasfunctie stelt men voor om minstens jaarlijks een klinische en biochemische controle in te plannen. Soms is een intensievere follow-up nodig bij achteruitgang of bij afwijkende resultaten. Het expertpanel vermeldt dat de follow-up best gepersonaliseerd verloopt, waarbij testen per patiënt kunnen verschillen. Daarom laat men

dit best over aan de clinicus in samenspraak met het gespecialiseerde centrum dat instaat voor de follow-up. Men spreekt ook van een multidisciplinaire follow-up, best in secundaire of zelfs tertiaire zorgsetting. Ook raadt men een tweejaarlijkse DXA-screening aan gezien het verhoogde risico op vitaminemalabsorptie, wat leidt tot een verminderde botdensiteit en verhoogd risico op fracturen. Door het expertpanel werd er kort ingegaan op het klinische belang en de kosteneffectiviteit. Veel patiënten hebben geen follow up, waardoor er vaker sprake is van malnutritie en een verhoogd risico op fracturen. Dit leidt tot toegenomen gezondheidskosten die eenvoudig kunnen vermeden worden door een regelmatige follow-up.
Voor de follow-up van ter detectie van diabetes stelt men minstens een halfjaarlijkse follow-up voor door middel van HbA1c, al dan niet met een nuchtere glycemie. Men stelt minstens een halfjaarlijkse screening voor gezien het hoge risico op het ontwikkelen van diabetes (een lifetime risico van 80%!) en de ernstige complicaties die kunnen optreden zoals een levensbedreigende hypoglycemie en diabetische ketoacidose. Bij patiënten met voorgaand reeds een hoog HbA1c of een andere risicofactor voor het ontwikkelen van diabetes, kan zelfs nog frequentere follow-up voorzien worden. Ook bij symptomen die kunnen wijzen op diabetes, zoals polydipsie, polyurie of gewichtsverlies, wordt er best meteen gescreend naar diabetes. Voor deze aanbeveling geldt ook dat door middel van regelmatige screening met behulp van aantal goedkope testen zoals HbA1c en nuchtere glycemie, de gezondheidscomplicaties van diabetes en de verhoogde gezondheidskosten die hiermee gepaard gaan, eenvoudig vermeden of geminimaliseerd kunnen worden.
Voor de follow-up ter detectie van pancreaskanker suggereert men een jaarlijkse follow-up bij patiënten met erfelijke CP gezien deze groep een lifetime risico heeft van +/- 40% op het ontwikkelen van pancreaskanker. Hierbij stelt het expertpanel dat het belangrijk is om de discussie aan te gaan met de patiënt gezien het verhoogde risico. Een belangrijk item om te vermelden bij de discussie is de stralingsbelasting die opgelopen wordt door regelmatige screening. Het expertpanel raadt aan om bij patiënten met CP, die plots fel achteruit gaan, verder onderzoek te doen naar pancreaskanker. Het staat vast dat vroegtijdige opsporing van pancreaskanker leidt tot een toename in overleving. De richtlijn geeft geen duidelijke vermelding van hoe er best gescreend wordt naar pancreaskanker.

De Prodigy richtlijn doet ook uitgebreide aanbeveling. Hierbij vermelden ze dat de opvolging van patiënten met CP best opgevolgd wordt door tweede lijn, maar dat eerste lijn ook zeker zijn plaats heeft in de opvolging van patiënten met CP. Zo raden ze aan dat eerste lijn levensstijl advies voorziet zoals alcohol- en rookstop en de patiënt hierin bekrachtigd. Tevens heeft eerste lijn een rol in voorzien van adequate analgesie door middel van paracetamol, een NSAID of een zwakke opioïde. Bij oncontroleerbare pijn is een verwijzing naar tweede lijn geïndiceerd, zodat er daar met een multidisciplinair team de best mogelijke pijnbehandeling voorzien kan worden (pijnmedicatie zoals gabapentine of pregabaline, endoscopische behandeling, heelkunde, coeliacus-block). Prodigy doet een aanbeveling voor een jaarlijkse screening naar diabetes met HbA1c bepaling en een jaarlijkse DXA meting bij CP- patiënten met malnutritie of verhoogd osteoporose-risico. Prodigy beveelt tevens een verwijzing aan bij complicaties van CP, een opstoot van AP of gewichtsverlies. Er is geen vermelding van GRADE of niveau van evidentie. Ook hier is de zoekstrategie vaag zoals bij de andere klinische vragen. De aanbeveling is gebaseerd op zeven onderliggende artikels[12,16,17,28-31], waarbij de aanbevelingen van de Prodigy- richtlijn duidelijk gebaseerd zijn op deze onderliggende evidentie. De evidentie die gebruikt wordt als basis is

goed samengevat en geïnterpreteerd. Er worden geen zwakke of sterke punten van de onderliggende evidentie besproken. Het artikel van Mayerle et al.[16] vermeldt een GRADE, maar deze wordt niet overgenomen door de richtlijn. Zoals reeds eerder aangehaald, is de richtlijn uit 2016 waardoor deze niet meer de meest recente richtlijn is.

De ACG richtlijn geeft geen antwoord op bovenstaande klinische vraag waardoor deze niet verder beoordeeld kan worden.

Wanneer we kijken naar meer recentere evidentie, komen we opnieuw uit bij het artikel van Dominquez- Munoz et al.[20] uit 2018. Dominguez- Munoz et al.[20] geven nog een aantal aanbevelingen in verband met de follow-up. Er wordt een jaarlijkse screening aanbevolen van EPI, een jaarlijkse screening naar diabetes (ook indien er geen symptomen of klachten zijn) en op regelmatige basis een DXA-meting voor het opsporen van osteopenie of osteoporose. Hierbij geven ze het advies om dit tweejaarlijks te doen voor patiënten met osteoporose. Screening naar pancreaskanker kan gebeuren door middel van echo-endoscopie en dit bij patiënten met een erfelijke CP.

3.5.2 Adaptatiefase

Een patiënt met een bevestigde diagnose van CP wordt best opgevolgd door gespecialiseerde tweedelijnszorg. Echter heeft de eerste lijn ook een rol in de follow-up van patiënten met chronische pancreatitis, namelijk:

1. Voorzie algemene levensstijl maatregelen
2. Voorzie adequate pijnstilling
3. Follow- up van exocriene pancreasfunctie
    a. Zorg voor minstens een jaarlijkse klinische en biochemische evaluatie, in samenspraak met de tweedelijnszorg, voor het opsporen van exocriene pancreasdysfunctie en malnutritie en behandel indien nodig
    b. Zorg voor een DXA-meting tweejaarlijks.
4. Overweeg jaarlijkse follow up ter detectie van pancreaskanker gezien verhoogd risico op ontwikkelen van pancreaskanker bij patiënten met erfelijke chronische pancreatitis
5. Voorzie follow up ter detectie van diabetes door middel van halfjaarlijkse HbA1c-bepaling.

GRADE 2B – zwakke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht

DUODECIM doet geen aanbeveling in verband met follow-up van patiënten met CP in eerste lijn. Zowel NICE als Prodigy doen wel een aanbeveling in verband met follow-up. In grote lijnen komt de follow-up bij NICE en Prodigy wel overeen. Als basis starten we vanuit aanbeveling van Prodigy aangezien deze ons een duidelijk beeld geeft uit wat de follow-up nu juist moet bestaan. De NICE richtlijn legt de focus voornamelijk op het interval van follow-up.
Opnieuw halen we aan dat CP een complexe aandoening is die een gepersonaliseerde en gespecialiseerde aanpak vereist. Ook voor de follow-up is dit niet anders. Het lijkt ons dan ook aangewezen dat de opvolging gebeurd in nauwe samenspraak met een gespecialiseerd centrum. Preventie en lifestyle-adviezen zijn een belangrijk aspect van de eerste lijn en daarom vinden we het dus zeker de taak van de eerste lijn om ook patiënten met CP hierin

te adviseren en te begeleiden. Ook kan de eerste lijn een belangrijke rol spelen in de pijn die patiënten met CP ervaren. De eerste lijn zal niet elk pijnprobleem kunnen aanpakken, maar kan zeker een start bieden (via de pijnladder van de WHO) of een doorverwijzing voorzien bij oncontroleerbare pijn. Beide aanbevelingen worden ook mooi vermeldt door Prodigy.
Prodigy maakt geen duidelijke vermelding van het opsporen van deficiënties of tekorten, maar beveelt wel een jaarlijkse DXA- screening aan bij patiënten met malnutritie en een verhoogd risico op osteoporose. NICE pakt dit anders aan door een tweejaarlijkse DXA meting aan te bevelen, maar wel een jaarlijkse klinische en biochemische controle ter opvolging van de exocriene pancreasfunctie (en dus vitaminedeficiënties, tekens van malnutritie…). Ook Dominguez-Munoz et al.[20] spreken over een jaarlijkse screening van EPI. NICE raadt aan om dit in samenspraak te doen met een gespecialiseerd centrum. Dit lijkt ons dan ook een betere aanbeveling gezien de patiënt zo minder frequent een DXA-screening moet laten uitvoeren, maar waarbij we wel een nauwe follow-up voorzien doormiddel van biochemie en kliniek. Biochemische opvolging is een eenvoudige test die makkelijk bekomen kan worden (via bloedonderzoek en/of stoelgangsonderzoek) die ook niet duur is. Een DXA meting wordt in België slechts terugbetaald om de 5 jaar in bepaalde gevallen. De diagnose van CP valt hier spijtig genoeg niet onder. Wanneer we kijken naar de RIZIV-tarieven, zien we dat een DXA- meting +/- €40 (aan conventietarief) kost in België indien niet voldaan aan de terugbetalingscriteria. Doch lijkt het ons zeker de moeite om dit tweejaarlijks te laten uitvoeren gezien behandeling/ hospitalisatie voor een osteoporotische fractuur aanzienlijk duurder is.
Prodigy doet eigenlijk geen aanbeveling in verband met screening naar pancreaskanker. Wel vermelden ze een dringende verwijzing naar tweede lijn indien de patiënt zich presenteert met onverklaarbaar gewichtsverlies. NICE raadt aan om een jaarlijkse screening naar pancreaskanker te doen bij patiënten met heriditaire CP gezien deze groep het hoogste risico heeft op het ontwikkelen van pancreaskanker. Het artikel van Dominguez-Munoz et al.[20] raadt ook een screening aan naar pancreaskanker bij patiënten met een heriditaire vorm en dit door middel van een echo-endoscopie. We maken hier een overweging om eventueel een jaarlijkse screening voor te stellen voor patiënten met heriditaire CP. Het lijkt ons wel ten stelligste aanbevolen dat dit gebeurd via tweede lijn, zodat de arts-specialist hiervoor het onderzoek naar keuze kan (laten) uitvoeren.
Prodigy en het artikel van Dominquez-Munoz et al.[20] doen een aanbeveling voor een jaarlijkse controle van het HbA1c als screening naar diabetes. NICE daarentegen beveelt een halfjaarlijkse screening aan door middel van HbA1c, indien nodig zelfs nog frequenter. Ook Dominguez-Munoz et al.[20] raden een jaarlijkse screening aan naar diabetes door middel van een nuchtere glycemie en HbA1c. Hier kiezen we ervoor om de NICE richtlijn te volgen gezien het grote lifetime risico (80%!) op het ontwikkelen van diabetes. HbA1c- bepaling valt volgens het RIZIV onder dezelfde categorie als HbA1c bepaling bij diabetes mellitus en is dus terugbetaald voor patiënten met CP. Door tevens een halfjaarlijkse HbA1c bepaling te verrichten, komt de patiënt minstens halfjaarlijks bij de huisarts, waardoor deze de patiënt ook nog klinisch kan opvolgen.

3.5.3 Implementatiefase

Een patiënt met een bevestigde diagnose van CP wordt best opgevolgd door gespecialiseerde tweedelijnszorg. Echter heeft de eerste lijn ook een rol in de follow-up van patiënten met chronische pancreatitis, namelijk:

1. Voorzie algemene levensstijl maatregelen
2. Voorzie adequate pijnstilling
3. Follow- up van exocriene pancreasfunctie
    a. Voorzie minstens een jaarlijkse klinische en biochemische evaluatie, in samenspraak met de tweedelijnszorg, voor het opsporen van exocriene pancreasdysfunctie en malnutritie en behandel indien nodig
    b. Overweeg een DXA-meting tweejaarlijks
4. Overweeg jaarlijkse follow up ter detectie van pancreaskanker gezien verhoogd risico op ontwikkelen van pancreaskanker bij patiënten met erfelijke chronische pancreatitis
5. Voorzie follow up ter detectie van diabetes door middel van halfjaarlijkse HbA1c-bepaling

GRADE 2B – zwakke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht

De aanbeveling uit 3.5.2 werd voorgelegd aan het panel en ook hier waren enkelen bemerkingen door het panel. Zo stelde het panel dat patiënten met CP een jaarlijkse follow-up krijgen bij de arts- specialist. Gezien een jaarlijkse follow-up bij de specialist, wordt follow-up in eerste lijn vaak over het hoofd gezien, zowel door patiënt als arts. Het panel gaat akkoord met het feit dat de eerste lijn een belangrijke rol speelt in algemene levensstijladviezen en in het voorzien van adequate pijnstilling.
Welke biochemische onderzoeken (bloedname, pancreasfunctietesten) best uitgevoerd worden als jaarlijkse controle, werd door het panel ook meer in de handen van de arts-specialist gelegd, net zoals de screening naar pancreaskanker. Dit gezien CP een zeer heterogene en weinig voorkomende aandoening is die een gepersonaliseerde en specialistische aanpak vereist. Een belangrijke vermelding hier was dat opvolging van EPI vaak gebeurd via 24u faecesvetbepaling (of fecaal elastase) gezien de eventuele terugbetalingscritera voor pancreasenzymsubstitutie.
Een DXA- meting werd door het panel omschreven als een onderzoek dat te weinig gebeurt en waar te weinig aan gedacht wordt, ook bij andere gezondheidsproblemen. Doch erkende het panel wel het belang gezien het verhoogde risico op malabsorptie en verhoogde fractuurrisico. De gezondheidskosten bij een bijvoorbeeld een indeukingsfractuur of heupfractuur zijn aanzienlijk hoger dan een tweejaarlijkse DXA-meting. De screening voor het ontwikkelen van pancreascarcinoom werd door het panel meer voorzien als opvolging van de arts-specialist. Vaak wordt er ook voor de jaarlijkse controle ook een CT voorzien ter evolutie van CP of voor het opsporen van complicaties.
Het panel was volledig akkoord met de screening naar diabetes doch was er wat onenigheid over de frequentie hiervan. Het panel was van mening dat, aangezien er een jaarlijkse biochemische controle ter opvolging gebeurd, het HbA1c dan eventueel mee gecontroleerd kan worden. Zoals reeds aangehaald hebben patiënten met CP een lifetime risico van 80%. Dit in combinatie met het feit dat HbA1c terugbetaald is bij patiënten met CP leidt ertoe dat we blijven bij de aanbeveling om een halfjaarlijkse screening van het HbA1c te voorzien.

3.6 Klinische vraag 7: Zijn er goede biochemische merkers voor de opvolging van chronische pancreatitis?

3.6.1 Beoordeling en screening van de bronrichtlijnen

Zowel de NICE- richtlijn als de Prodigy- richtlijn als de ACG richtlijn doen geen aanbeveling in verband met bovenstaande klinische vraag. Een de novo literatuurzoektocht werd uitgevoerd. Uit een recente systematische review van Cruz-Monserrate et al.[32] uit 2021 blijkt dat er een 5-tal veelbelovende biomerkers (adenosine, adiponectine, des-Leu albumine, interleukine 6 en geoxideerde vetzuren) in de literatuur beschreven zijn, maar er is verder onderzoek nodig voor verdere validatie. Ook is nog geen enkele van deze biomerkers gevalideerd in klinische studies. Ook blijkt dat de studies die geïncludeerd zijn in de systematische review duidelijke methodologische beperkingen kenden zoals 1) een grote variatie aan steekproefgroottes, waardoor geen berekening van sample size power werd uitgevoerd, 2) verschillende diagnoses van CP werd gehanteerd 3) weinig informatie over de controlegroep 4) geen informatie over hoe een bepaalde biomerker aangetoond/ bekomen wordt. Verder haalt de review van Sirtl et al. uit 2022[23] aan dat er voorlopig nog geen gevalideerde biomerker is voor de diagnose van CP, laat staan als parameter voor prognose. Wel vermelden Sirtl et al.[23] een studie die aantoont dat een gedaalde amylasespiegel zijn waarde heeft als biomerker voor de diagnose van een chronische pancreatitis in het opzicht dat een gedaald amylase een reden is tot verder nazicht.[24] Een belangrijke kanttekening hierbij is dat diagnostische accuraatheid van amylase voornamelijk gerelateerd is aan gevorderde ziektestadia van CP. Ook zou een verlaagd serum lipase een reden zijn voor verder onderzoek naar patiënten het vermoeden van CP[25].
Gezien het feit dat er nog geen goede biomerker beschikbaar is, kan er geen beoordeling gedaan worden naar toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext.

3.6.2 Adaptatiefase

Tot op heden is er geen betrouwbare diagnostische, prognostische of therapeutische biomerker voor chronische pancreatitis.
GRADE 2C – zwakke aanbeveling, laag niveau van bewijskracht

DUODECIM doet wederom geen aanbeveling waardoor we er zelf een aanbeveling opstellen. Ook de bronrichtlijnen doen geen aanbeveling op bovenstaande klinische vraag. De literatuur toont ons nog twee interessante artikels. Cruz- Monserrate et al.[32] beschrijven vijf veelbelovende biomerkers, maar allen moeten nog gevalideerd worden in klinisch onderzoek. Ook zijn er een aantal duidelijke beperkingen in de geïncludeerde studies (cfr supra). Het reviewartikel van Sirtl et al.[23] haalt ook de biomerkers aan die in de meta-analyse voorkomen. Tevens vermelden ze dat amylase zijn waarde heeft als biomerker (een verlaagd amylase is een reden voor verder onderzoek door middel van laboratoriumonderzoek, beeldvorming, functietesten,…). Het onderzoek van Kwon et al.[25] haalt aan dat zowel een verlaagd lipase als amylase een reden zou kunnen zijn voor verder onderzoek naar CP.

Omwille van de resultaten uit de bovenstaande studies, geven we een iets uitgebreidere aanbeveling op de klinische vraag. Verdere beoordeling is moeilijk aangezien er nog geen goede biomerker bestaat. Een goede biomerker voor opvolging zou echter wel zeer interessant zijn voor zowel arts als patiënt. Indien er een goede biomerker zou bestaan, zou de uitgebreide follow-up vernauwd kunnen worden, kunnen er minder onderzoeken gebeuren, wat dan weer kosteneffectief is. Tevens zou het voor de patiënt comfortabeler zijn moest er een goede biomerker bestaan gezien het bepalen van een biomerker in de meeste gevallen een eenvoudige test is, bijvoorbeeld een bloedname. Ook zou het voor de clinicus een eenvoudig onderzoek zijn om in één oogopslag de evolutie op te kunnen volgen, terwijl er tot op heden een uitgebreide resem aan onderzoeken moet gebeuren voor de follow-up van CP (zie supra.)

3.6.3 Implementatiefase

Tot op heden is er geen betrouwbare diagnostische, prognostische of therapeutische biomerker voor chronische pancreatitis. **GRADE 2C – zwakke aanbeveling, laag niveau van bewijskracht**

Voornaamste opmerking van het panel is dat chronische pancreatitis een zeer heterogeen syndroom is waarbij er multifactoriële opvolging nodig is. Patiënten met CP worden zowel klinisch als biochemisch als met beeldvorming opgevolgd. Een goede biomerker voor CP zou dus interessant zijn maar deze is er nog niet. Zoals ook al eerder aangehaald door het panel, wordt er toch meestal lipase aangevraagd in plaats van amylase, met de bemerking dat er voor de follow-up gekeken moet worden naar het volledige plaatje met kliniek, beeldvorming en biochemie.

4. Discussie

Het adapteren van een DUODECIM- richtlijn is, net zoals chronische pancreatitis, een complexe uitdaging. We zijn er ons ten volle van bewust dat richtlijnontwikkeling een specialisatie is op zich, waardoor het voor onervaren auteurs een hele uitdaging is om tot een goed eindresultaat te komen. Toch zijn we ervan overtuigd dat we een kwalitatieve richtlijn voor de eerste lijn hebben opgesteld. Een grote sterkte van de adaptatie van een DUODECIM- richtlijn is dat de adaptatie steeds via een uniform en gestandaardiseerd proces verloopt, wat de kwaliteit enkel ten goede komt. Zo werd er een handleiding voorzien vanuit ebpracticenet die kon dienen als leidraad. Ook werd een matrix voorzien, waar elke stap nauwgezet in werd genoteerd. Begeleidingsmomenten werden voorzien door onze promotor Prof. Dr. Nicolas Delvaux, die ons bij de verschillende stappen van het proces toelichting en advies gaf.
Een andere sterkte van deze masterpaper is dat het eerste deel van de adaptatie gezamenlijk is verlopen. Auteur en co- auteur stelden gezamenlijk een aantal klinische vragen op. Onafhankelijk van elkaar werd er gezocht naar richtlijnen, waarna de belangrijkste bronnen werden samengelegd. Door de onafhankelijke zoektocht verminderd de kans op het missen of niet includeren van een relevante richtlijn. Na de selectie van de richtlijnen, werden deze ook door zowel auteur als co-auteur onafhankelijk van elkaar beoordeeld door middel van een AGREE II-beoordeling. Deze beoordeling werd nadien wederom samengelegd en vergeleken om te bekijken of de richtlijnen van voldoende

kwaliteit zijn om te beoordelen. Een bijkomende sterkte van de adaptatie is dat er een brede zoekstrategie werd toegepast teneinde voldoende evidentie op te kunnen sporen. Chronische pancreatitis is een specialistisch onderwerp waardoor er wel de noodzaak was tot een brede zoekstrategie.
Een beperking van deze masterpaper is dat er weinig evidentie te vinden is van hoge kwaliteit. Dit werd reeds duidelijke bij de zoektocht naar internationale richtlijnen, waardoor ervoor gekozen werd om, indien er geen zoekresultaten te vinden waren voor chronische pancreatitis, de zoekopdracht uit te breiden naar pancreatitis. Tijdens de screeningsfase en een diepere beoordeling van de richtlijnen, werd het ook duidelijk dat er zeer veel aanbevelingen of opmerking gebaseerd werden op expert-opinie en niet zozeer op grote onderbouwende studies of evidentie. Wel vonden we bij een aanvullende literatuurzoektocht nog een aantal recente, interessante systematische reviews en meta-analyses.
De klinische vragen die we opstelden zijn over het algemeen redelijk eenvoudig en kort. Op sommige klinische vragen konden we dus een duidelijke, beknopte aanbeveling formuleren. Echter bemerkten we dat, ondanks de korte en duidelijke klinische vragen, een aanbeveling opstellen niet altijd even simpel was. Vaak was een aanbeveling genuanceerd en was de onderliggende evidentie verdeeld. Er was dus niet altijd een eenduidig antwoord, ondanks de klinische vraag. We hebben er echter wel rekening mee gehouden dat het een richtlijn is voor eerste lijn en daarom hebben we ervoor gekozen om de aanbevelingen niet te uitgebreid of specialistisch te maken.
Zoals reeds een aantal keer aangehaald, is chronische pancreatitis een weinig frequente pathologie die een specialistische aanpak vereist. Regelmatig is er zelfs een aanpak in een tertiair centrum nodig. Hierdoor is het contact van de eerste lijn met CP beperkt, wat ook bevestigd werd door het panel. Gezien de impact van CP op de gezondheid en het feit dat laattijdige diagnose gepaard gaat met een ongunstige gezondheidsuitkomst, lijkt het ons wel aangewezen dat eerstelijnsmedewerkers zoals huisartsen toch ook voeling hebben met het onderwerp. Daarom werd deze richtlijn opgesteld, om eerstelijnsmedewerkers een leidraad te geven.

5. Conclusie

We kunnen stellen dat chronische pancreatitis een complexe aandoening is waar de eerste lijn niet frequent mee geconfronteerd wordt en die een specialistische en gepersonaliseerde aanpak vereist. We zijn echter wel van oordeel dat de eerste lijn ook een rol kan spelen in de verschillende aspecten van chronische pancreatitis. Het lijkt ons dan ook belangrijk dat gezondheidsmedewerkers uit eerste lijn notie hebben van chronische pancreatitis gezien de impact van chronische pancreatitis op de gezondheidstoestand van de patiënt.
In deze masterpaper hebben we getracht om een richtlijn over chronische pancreatitis op te stellen voor gezondheidsmedewerkers uit de eerste lijn in België met de bedoeling deze als leidraad te kunnen gebruiken in de klinische praktijk. De richtlijn bestaat uit eigenlijk uit twee delen, waarbij deze paper voornamelijk gericht is op risicofactoren, symptomatologie, diagnostiek en follow-up. Voor de behandeling van chronische pancreatitis, gericht op de eerste lijn, verwijzen we naar de masterpaper van co-auteur Arne Van Roey[5].
Als basis vertrokken we vanuit een bestaande DUODECIM- richtlijn over chronische pancreatitis, die we vergeleken met een aantal grote internationale richtlijnen aan de hand van een aantal klinische vragen. Indien nodig stelden we een aanpassing voor van de DUODECIM- aanbevelingen zodat deze toepasbaar werden voor de Belgische zorgcontext. Als laatste stap werden de nieuwe aanbevelingen nog voorgelegd aan een panel van experts en eindgebruikers ter beoordeling.

6. Conflict of interest

Er werd geen belangenvermenging gemeld bij auteur, co-auteur, promotor of het panel van experts en eindgebruikers.

Auteur: Jelle Swinnen, huisarts in opleiding, KU Leuven

Co-auteur: Arne Van Roey, huisarts in opleiding, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Nicolas Delvaux

Panel:

Dr. Lieve Peeters, gastro-enteroloog verbonden aan AZ Mol en Diagnosecentrum Lommel
Dr. Joke Dirks, huisarts te Mol
Dr. Sarah Verherstraeten, huisarts te Mol
Dr. Cis Nicasy, huisarts te Mol
Dr. Britt Thaels, huisarts te Mol
Dr. Tom Mertens, huisarts te Mol
Dr. Pieter Deprez, huisarts te Pelt
Dr. Nino Van der Loo, huisarts te Pelt
Dr. Jasper Van Crieckinge, huisarts te Pelt

Het formulier in kader van belangenvermenging is terug te vinden in bijlage 7.

7. Planning voor update

Bij het verschijnen van nieuwe, substantiële evidentie dient er een update voorzien te worden indien deze een impact zou kunnen hebben op geformuleerde aanbevelingen.

8. Afkortingen

ACG: American college of gastroenterology

AP: acute pancreatitis

CCK: cholecystokinine

COFO: complete formule

COPPS: chronic pancreatitis prognosis score

CP: chronische pancreatitis

DXA: dual X-ray absorptiometry

EBM: evidence- based medicine

EPI: exocriene pancreasinsufficiëntie

EUS: endoscopic ultrasound/ echo- endoscopie

HAIO: huisarts in opleiding

M-ANNHEIM: pancreatitis with Multiple risk factors Alcohol consumption, Nicotine consumption, Nutritional factors, Hereditary factors, Efferent duct factors, Immunological factors, Miscellaneous and rare metabolic factors

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

PICOT: Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Time

PIPOH: Patiënt Intervention Professionals (targeted by guideline) Outcome Healthcare setting

RIZIV: Rijksinstituut voor ziekte en invaliditeitsverzekering

WHO: World Health Organisation

9. Bronnen

1: Beyer G, Hoffmeister A, Lorenz P, Lynen P, Lerch MM, Mayerle J. Clinical Practice Guideline—Acute and Chronic Pancreatitis. Dtsch Arztebl Int. 2022 Jul 25;119(29-30):495-501.

2: Kichler A, Jang S. Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates. Drugs. 2020 Aug;80(12):1155-1168.

3: Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch MM, Gress T et al. Chronic pancreatitis. Nat Rev Dis Primers. 2017 Sep 7;3:17060.

4 Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J, Goossens M et al. Adaptatie Duodecim Richtlijnen. Handboek voor HAIO's over de inhoudelijke en contextuele aanpassingen van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be. November 2020, versie 9.

5 Van Roey Arne. Adaptatie Duodecimrichtlijn: chronische pancreatitis. (2023) Na publicatie beschikbaar gesteld op icho-info.be.

6 Pancreatitis. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 16.

7 Pancreatitis- chronic. Prodigy guideline. 2016.

8 Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2020 Mar;115(3):322-339.

9 Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. Clin Nutr. 2020 Mar;39(3):612-631. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.004. Epub 2020 Jan 22.

10 Brock, C., Nielsen, L.M., Lelic, D. and Drewes, A.M. (2013) Pathophysiology of chronic pancreatitis. World Journal of Gastroenterology 19(42), 7231-7240.

11 Keller, J. Layer, P. (2008) Idiopathic chronic pancreatitis. Best practice and research 2008(22(1)), 105-113.

12 BMJ (2015) Chronic pancreatitis. BMJ Best practice. http://www.bestpractice.bmj.com

13 Hegyi P, Párniczky A, Lerch MM, Sheel ARG, Rebours V, Forsmark CE et al. Working Group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International Consensus Guidelines for Risk Factors in Chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. Pancreatology. 2020 Jun;20(4):579-585.

14 Andriulli A, Botteri E, Almasio PL, Vantini I, Uomo G, Maisonneuve P, et al. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. Pancreas 2010;39:1205e10

15 Ye X, Lu G, Huai J, Ding J. Impact of smoking on the risk of pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. PloS One 2015;10:e0124075

16 Mayerle J, Hoffmeister A, Werner J, Witt H, Lerch MM, Mössner J. Chronic pancreatitis--definition, etiology, investigation and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2013 May;110(22):387-93.

17 Alcohol- use disorders: diagnosis and management of physical complications (CG100). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2010 Jun 02

18 Thompson BS, Philcox S, Devereaux B, Metz AJ, Croagh D, Gray A et al. Prodromal Signs and Symptoms of Chronic Pancreatitis: A Systematic Review. J Clin Gastroenterol. 2022 Jan 1;56(1):e1-e10.

19 Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort HC, et al. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2017;27(9):3820–44

20 Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czakó L, Rosendahl J, Löhr JM; HaPanEU/UEG Working Group. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. Pancreatology. 2018 Dec;18(8):847-854.

21 Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017 Mar;5(2):153-199.

22 Barry K. Chronic Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2018 Mar 15;97(6):385-393.

23 Sirtl S, Beyer G, Mayerle J. Clinical and translational markers of severity and prognosis in chronic pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol. 2022 Sep 1;38(5):501-508.

24 Olesen SS, Krarup H, Poulsen JL, et al. Pancreas-specific plasma amylase for assessment and diagnosis of chronic pancreatitis: new insights on an old topic. United Eur Gastroenterol J 2019; 7:955–964

25 Kwon CI, Kim HJ, Korc P, et al. Can we detect chronic pancreatitis with low serum pancreatic enzyme levels? Pancreas 2016; 45: 1184–1188.

26 Rahman A, O'Connor DB, Gather F, Koscic S, Gilgan J, Mockler D, Bashir Y, Memba R, Duggan SN, Conlon KC. Clinical Classification and Severity Scoring Systems in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review. Dig Surg. 2020;37(3):181-191.

27 Lankisch PG. Natural course of chronic pancreatitis. Pancreatology. 2001;1(1):3-14.

28 Olesen SS, Juel J, Graversen C, Kolesnikov Y, Wilder-Smith OH, Drewes AM. Pharmacological pain management in chronic pancreatitis. World J Gastroenterol. 2013 Nov 14;19(42):7292-301.

29 D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Tieftrunk E, Friess H. Treatment options in painful chronic pancreatitis: a systematic review. HPB (Oxford). 2014 Jun;16(6):512-21.

30 Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST et al. PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. Pancreatology. 2013 Jul-Aug;13(4):336-42.

32 Cruz-Monserrate Z, Gumpper K, Pita V, Hart PA, Forsmark C, Whitcomb DC et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. Biomarkers of Chronic Pancreatitis: A systematic literature review. Pancreatology. 2021 Mar;21(2):323-333.

10. Bijlage 1: DUODECIM- richtlijn

Chronic pancreatitis

EBM Guidelines
26.2.2020 • Latest change 15.5.2017
Pauli Puolakkainen

Essentials

- Withdrawal of alcohol before the disease emerges
- Consider chronic pancreatitis as the cause of recurrent upper abdominal pain, weight loss and diarrhoea.
- Detect diabetes at an early stage in patients with chronic pancreatitis. Be careful not to induce hypoglycaemia in patients on insulin.
- Chronic pancreatitis is associated with an elevated risk of pancreatic cancer.

Aetiology

- Recurring acute pancreatites may lead to chronic pancreatitis.
- Alcohol is a causative factor in up to 90% of cases
  - With few exceptions the patient is a heavy drinker who has consumed 150–175 g of pure alcohol daily over 10–15 years before disease onset
- Gallstone disease
- Metabolic disorders (hypertriglyceridaemia, hyperparathyroidism)
- Hereditary chronic pancreatitis (hereditary pancreatic calcification)
- The autoimmune form of chronic pancreatitis is associated with primary sclerosing cholangitis 1, primary biliary cirrhosis 2, and Sjögren's syndrome 3.

Symptoms

- Upper abdominal pain that radiates to the back with possibly associated nausea and vomiting; weight loss, jaundice.
- The pain is caused by increased ductal pressure and by neuritis.
- Within approx. 8 years 50% of the patients develop endocrine and exocrine pacreatic insufficiency manifested as steatorrhoea, weight loss and diabetes 4.

Diagnosis

Examinations in primary care

- Plasma/urine amylase, urine trypsinogen-2, blood leucocyte count and CRP may be increased during the pain attacks.
- Plasma concentrations of alkaline phosphatase and bilirubin are increased in biliary obstruction.
- Fasting blood glucose should be determined for detection of diabetes.
- CA 19-9 antigen as a differential diagnostic test 5
- Determination of faecal elastase-1 E is the easiest investigation if chronic pancreatitis is suspected.
- For tests of exocrine pancreatic function see 4
- Ultrasonography to reveal calcifications in the pancreas and to assess the condition of the pancreatic duct, CT E and magnetic resonance imaging (MRCP) E as further investigations.

Conservative treatment

- The patient has to give up alcohol use immediately and completely.
- Treatment of diabetes
  - Insulin doses should often be small (hypoglycaemia tends to develop easily).
- Small meals are of benefit in cases of pain and steatorrhoea. The diet should be low in fat with no fibre. MCT-oil may be used. Enzyme substitution E is indicated if 24-hour faecal fat is > 15 g. The effect of enzyme substitution on pain is not proven D.
- Appropriate analgesics E
- Acute attack in chronic pancreatitis
  - Treated primarily as a mild acute pancreatitis, see 6
  - Conservative treatment, ample rehydration
  - Analgesics
- Recurrent severe pain and complications, like pseudocysts, are indications for endoscopic or surgical treatment in chronic pancreatitis.

Indications for specialist consultation

- The diagnosis of chronic pancreatitis is based on imaging (CT, MRCP, ERCP, PET, endoscopic ultrasound E). Therefore, the confirmation of the diagnosis, including differential diagnostics (e.g., pancreatic cancer), often require hospital examinations.
- Recurrent bouts of severe pain
  - Treatment in a hospital: ERCP and stenting E / Puestow's lateral virsungojejunostomy
- Suspected complications
  - Pancreatic pseudocyst
    - Symptoms: pain, bowel obstruction, biliary obstruction
    - Treatment: ERCP and stenting / endoscopic or operative pseudocyst-gastrostomy / pancreatic resection
  - Pancreatic pseudocyst / bleeding pseudoaneurysm
    - Treatment: endovascular coiling or operative treatment
  - Pancreatic fistulae
    - Treatment: endoscopic / operative
  - Infected pancreatic pseudocyst
    - Treatment: draining and antibiotics
  - Biliary obstruction
    - Treatment: ERCP and stenting

Last reviewed as up-to-date 26.2.2020 • Latest change 15.5.2017
Article ID: ebm00209 (009.031)
© 2021 Duodecim Publishing Company Ltd

Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis

Evidence summaries
17.11.2009
Editors

Level of evidence: D

There is insufficient evidence on the use of pancreatic enzyme supplements for reducing the symptom of pain or steatorrhoea in patients with chronic pancreatitis.

A Cochrane review [1] [1] included 10 studies (2 parallel design and 8 cross-over design studies) with a total of 361 subjects. Although some individual studies reported a beneficial effect of pancreatic enzyme over placebo in improving pain, incidence of steatorrhoea and analgesic consumption, the results of the studies could not be pooled for these outcomes. With the use of pancreatic enzymes, a non-significant benefit for weight loss (kg) (SMD 0.06; 95% CI -0.23 to 0.34); a significant reduction in faecal fat (g/day) (SMD -1.03; 95% CI -1.60 to -0.46) and non-significant difference in subjects' Clinical Global Impression of Disease Symptom Scale (SMD -0.63; 95% CI -1.41 to 0.14) were observed.

Comment: The quality of evidence is downgraded by study quality (unclear allocation concealment), by inconsistency (heterogeneity in interventions and outcomes), and by imprecise results (limited study size for each comparison).

This document is linked to the following articles:

- Chronic pancreatitis [1]
- Pancreatic insufficiency [2]

References

1. Shafiq N, Rana S, Bhasin D, Pandhi P, Srivastava P, Sehmby SS, Kumar R, Malhotra S. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2009;(4):CD006302. PubMed

Article ID: evd02254 (009.031)
© 2022 Duodecim Medical Publications Ltd

11. Bijlage 2: PIPOH- elementen

Geselecteerde klinische vraag 1 voor review: Wie loopt het risico op het ontwikkelen van Wie loopt het risico op het ontwikkelen van chronische pancreatitis?	
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten
Interventions	Risicofactoren voor chronische pancreatitis
Professionals	Huisarts, gastro- enteroloog, chirurg
Outcomes	Chronische pancreatitis
Healtcare Setting	Eerste lijn (huisarts), tweede lijn (specialist)

Geselecteerde klinische vraag 2 voor review: Wat zijn de symptomen van chronische pancreatitis?	
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten
Interventions	Klachten, symptomen
Professionals	Huisarts, gastro- enteroloog, chirurg
Outcomes	Chronische pancreatitis
Healtcare Setting	Eerste lijn (huisarts), tweede lijn (specialist)

Geselecteerde klinische vraag 3 voor review: Welke onderzoeken voert men uit in de eerste lijn om de diagnose van chronische pancreatitis te stellen?	
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten met klachten van chronische pancreatitis
Interventions	Klinisch onderzoek, laboratoriumonderzoek, technisch onderzoek, beeldvorming
Professionals	Huisarts
Outcomes	Diagnose
Healtcare Setting	Eerste lijn

Geselecteerde klinische vraag 5 voor review: Hoe gebeurt de follow- up in de eerste lijn bij patiënten gediagnosticeerd met chronische pancreatitis?	
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**
Patient/Population	Mensen met chronische pancreatitis
Interventions	Klinisch onderzoek, laboratoriumonderzoek, technische onderzoek, beeldvorming
Professionals	Huisarts
Outcomes	Evolutie, ernst chronische pancreatitis
Healtcare Setting	Eerste lijn

Geselecteerde klinische vraag 6 voor review: Is pijn een goede indicator voor negatieve evolutie bij mensen met chronische pancreatitis?	
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten met chronische pancreatitis
Interventions	Pijnschaal
Professionals	Huisarts
Outcomes	Ernst chronische pancreatitis
Healtcare Setting	Eerste lijn

Geselecteerde klinische vraag 7 voor review: Zijn er goede biochemische merkers om de evolutie van chronische pancreatitis op de volgen?	
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten met chronische pancreatitis
Interventions	Biomerker
Professionals	Huisarts
Outcomes	Ernst van chronische pancreatitis/stadium
Healtcare Setting	Eerste lijn

12. Bijlage 3: Databanken

Databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)	Datum
G-I-N	Pancreatitis	14	Voornamelijk richtlijnen in verband met pancreascarcinoom. Twee richtlijnen in verband met chronische pancreatitis, waarvan 1 Engelstalige (NICE- richtlijn) een 1 Duitstalige die geexcludeerd werd owv taal.	14/4/21
Guideline.gov	Chronic Pancreatitis of Pancreatitis	0	Geen resultaten	14/4/21
Evidence.nhs.uk	Pancreatitis	2246	Screening op basis van titel en abstract leidt tot 2 richtlijnen, namelijk de NICE- richtlijn en de Prodigy-richtlijn.	15/4/21
	Chronic pancreatitis	969	Screening op basis van titel en abstract leidt tot 2 richtlijnen, namelijk de NICE- richtlijn en de Prodigy-richtlijn.	15/4/21
Trip Database	Chronic pancreatitis	563	Guideline filter. Screening op basis van titel en abstract leidt tot NICE-richtlijn, Prodigy-richtlijn, ESPEN richtlijn en ACG richtlijn.	15/4/21
	Chronic pancreatitis	281	Filter Evidence Based Synopsis. Toont BMJ best practice artikel over chronische pancreatitis.	15/4/21
CDLH.be	Chronic pancreatitis	87	Toont ebpracticenet richtlijn chronische pancreatitis, Nederlandstalige vertaling van DUODECIM-richtlijn	15/4/21

13. Bijlage 4: AGREE II

RICHTLIJN TITEL:

	Prodigy richtlijn			ESPEN richtlijn		
	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	Item	Evaluator 1	Evaluator 2
Scope and purpose	1	6	6	1	3	3
	2	6	5	2	7	4
	3	6	7	3	2	2
TOTAAL /21		18	18		12	9
Stakeholder involvement	4	3	7	4	5	2
	5	6	6	5	2	3
	6	7	6	6	3	3
TOTAAL /21		16	19		10	8
Rigour of development	7	5	4	7	7	7
	8	6	4	8	4	6
	9	3	3	9	2	3
	10	4	6	10	6	5
	11	6	7	11	2	3
	12	6	6	12	6	6
	13	6	6	13	2	2
	14	5	6	14	2	2
TOTAAL /56		41	42		31	34
Clarity and presentation	15	6	7	15	5	5
	16	6	6	16	5	6
	17	5	3	17	5	6
TOTAAL /21		17	16		15	17
Applicability	18	4	3	18	3	2
	19	4	7	19	6	6
	20	4	5	20	3	2
	21	4	2	21	5	7
TOTAAL /28		16	17		17	17
Editorial independence	22	6	4	22	2	3
	23	6	7	23	6	6
TOTAAL /14		12	11		8	9

OVERALL ASSESSMENT	6	5 a 6	**OVERALL ASSESSMENT**	3	4 of 5
Strongly recommend	X	X	Strongly recommend		
Recommend (with provisos/ alterations)			Recommend (with provisos/ alterations)		X
Would not recommend			Would not recommend	X	
Unsure			Unsure		

Besluit: Goede richtlijn om te gebruiken

Besluit: Te specifiek gericht op voeding

RICHTLIJN TITEL:

	ACG richtlijn			NICE richtlijn		
	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	Item	Evaluator 1	Evaluator 2
Scope and purpose	1	6	3	1	6	6
	2	7	7	2	6	4
	3	4	5	3	6	6
TOTAAL /21		17	15		18	16
Stakeholder involvement	4	4	2	4	6	7
	5	2	3	5	3	7
	6	7	6	6	7	7
TOTAAL /21		13	11		16	18
Rigour of development	7	6	6	7	6	6
	8	5	6	8	6	6
	9	4	6	9	5	5
	10	5	5	10	6	5
	11	5	4	11	4	5
	12	6	5	12	6	5
	13	2	2	13	5	5
	14	2	2	14	5	5
TOTAAL /56		35	36		43	42
Clarity and presentation	15	5	5	15	6	6
	16	6	6	16	5	6
	17	5	6	17	6	6
TOTAAL /21		16	17		17	18
Applicability	18	5	5	18	5	4
	19	7	6	19	4	5
	20	4	3	20	4	5
	21	3	5	21	4	6
TOTAAL /28		19	19		17	20
Editorial independence	22	2	3	22	6	6
	23	5	3	23	6	6
TOTAAL /14		7	6		12	12

OVERALL ASSESSMENT	4	5	**OVERALL ASSESSMENT**	6	6
Strongly recommend	**X**	**X**	Strongly recommend		
Recommend (with provisos /alterations)			Recommend (with provisos/ alterations)		**X**
Would not recommend			Would not recommend	**X**	
Unsure			Unsure		

Besluit: Goede richtlijn maar vrij specialistisch

Besluit: Goede richtlijn om te gebruiken

14. Bijlage 5: Zoekstrategie

Klinische vraag 1: Wie loopt het risico op het ontwikkelen van chronische pancreatitis?		
Databank	Zoektermen	Resultaten
Cochrane	Chronic pancreatitis AND risk factor	4
Medline/ Pubmed	Chronic pancreatitis AND risk factor Filter article type: meta-analyse, systematic review, review, RCT Date: 2016-24/02/2023	218
Klinische vraag 2: Wat zijn de symptomen van chronische pancreatitis?		
Databank	Zoektermen	Resultaten
Cochrane	Chronic pancreatitis AND symptoms	18
Medline/ Pubmed	Chronic pancreatitis AND symptoms Filter article type: meta-analyse, systematic review, review, RCT Date: 2016-24/02/2023	681
Klinische vraag 3: Welke onderzoeken voert men uit in de eerste lijn om de diagnose van chronische pancreatitis te stellen?		
Databank	Zoektermen	Resultaten
Cochrane	Chronic pancreatitis AND diagnosis	8
Medline/ Pubmed	Chronic pancreatitis AND diagnosis Filter article type: meta-analyse, systematic review, review, RCT Date: 2016-24/02/2023	658
Klinische vraag 6: Is pijn een goede indicator voor negatieve evolutie van chronische pancreatitis?		
Databank	Zoektermen	Resultaten
Cochrane	Chronic pancreatitis AND pain AND prognosis	1
Medline/ Pubmed	Chronic pancreatitis AND pain AND prognosis Filter article type: meta-analyse, systematic review, review, RCT Date: geen datumfilter gezien de novo zoektocht	241
Klinische vraag 7: Hoe gebeurt de follow-up in eerste lijn van patiënten met chronische pancreatitis?		
Databank	Zoektermen	Resultaten
Cochrane	Chronic pancreatitis AND follow up	12
Medline/ Pubmed	Chronic pancreatitis AND follow up Filter article type: meta-analyse, systematic review, review, RCT Date: 2016-24/02/2023	91
Klinische vraag 8: Zijn er goede biochemische merkers om de evolutie van chronische pancreatitis op te volgen?		
Databank	Zoektermen	Resultaten
Cochrane	Chronic pancreatitis AND biomarker	0
Medline/ Pubmed	Chronic pancreatitis AND biomarker Filter article type: meta-analyse, systematic review, review, RCT Date: geen datumfilter gezien de novo zoektocht	206

15. Bijlage 6: GRADE

		Voordelen vs nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigend bewijs van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
1B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterk bewijs vanuit observationele studies	
1C	Sterke aanbeveling Laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er nieuwer bewijs beschikbaar komt *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
2A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigend bewijs van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden *'We suggereren iets te doen' of 'We suggereren iets niet te doen'*
2B	Zwakke aanbeveling Matige niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterk bewijs vanuit observationele studies	
2C	Zwakke aanbeveling Laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*

Tabel afkomstig uit het artikel van Delvaux et al.[4]

16. Bijlage 7: Conflict of interest

Algemene belangenverklaring – Richtlijn chronische pancreatitis in eerste lijn

Wetenschappelijke expertise kan gepaard gaan met verschillende belangen en belangenvermenging. Dit zou ertoe kunnen leiden dat, door deze belangen, er een invloed is op de onpartijdigheid van de beslissingen van de expert(e)(n)/deskundig(e)(n). Mogen we u daarom vragen om elk financieel (of ander belang) in ondernemingen, instellingen en groeperingen aan te geven, zodat we in staat zijn de procedures aanstaande belangenconflict toe te passen? Deze verklaring moet worden geüpdatete bij iedere wijziging waarvoor het nuttig is ze door te geven.

Naam ……..

Voornaam ……..

Werkgever(s) ……..

Functie(s) ……..

Gelieve hieronder (indien van toepassing), elke vorm van mogelijk financieel of ander belang in ondernemingen, instellingen en groeperingen te verklaren:

……..……..……..……
……..……

Met dit document verklaar ik, ……..., naar eer en geweten, dat alle rechtstreekse en onrechtstreekse belangen vermeld werden, die ik heb in ondernemingen, instellingen en groeperingen die relevant zijn. In geval van wijziging van deze belangen, verbind ik mij ertoe deze wijzigingen onmiddellijk en uit eigen beweging te melden aan de werkgroep.

Datum ……

Naam, voornaam ……

Handtekening ……

17. Bijlage 8: Reflectieverslag

Als startende HAIO kwam er in het eerste jaar een hele hoop op ons af. Van administratie waar we tot dan toe nog nooit van gehoord hadden tot voor het eerst zelfstandig werken in de praktijk tot theoretische lessen en seminaries. Als dat nog niet genoeg was om te starten, kwam er nog bovenop dat we een onderwerp moesten kiezen voor de masterproef, die toen nog zo ver weg leek. Zelf wou ik graag een gedeelde masterproef doen en wat was ik blij dat Arne er hetzelfde over dacht. We waren dan ook al langere tijd vrienden en ik heb dan ook geen enkel moment getwijfeld of het wel een goed idee was om samen met Arne aan de masterproef te werken.

Nadat we even samenzaten, kwamen we beiden tot de conclusie dat we graag iets betekenisvol wilden doen met onze masterproef. Toen we hoorden van het DUODECIM-project, waren we dan ook al snel verkocht voor het idee en solliciteerden we quasi onmiddellijk. Tot onze grote vreugde werden we geselecteerd om een DUODECIM- richtlijn aan te passen. We kregen het onderwerp chronische pancreatitis toegewezen, een onderwerp waar we beiden niet veel ervaring mee hadden. Wel hadden we een interesse voor een inwendige pathologie, dus we zagen het volledig zitten.

De start werd gemaakt en het werd meteen duidelijk dat er goede begeleiding werd voorzien. Er werden vanuit ebpracticenet en door onze promotor prof. dr. Nicolas Delvaux infosessies voorzien per verschillende stap van het adaptatieproces. Hierbij werd er steeds overlopen wat de volgende stappen waren, werd er toelichting gegeven bij wat er nu net moest gebeuren en werd er feedback en handige tips gegeven voor het adapteren van een DUODECIM-richtlijn. Ook werd er door ebpracticenet een handleiding, die ons steevast heeft geholpen, beschikbaar gesteld voor het adaptatieproces.

We begonnen gezamenlijk met het opstellen van een aantal klinische vragen. Dankzij de infosessies ging dit vlot, al merkten we wel dat dit niet zo gemakkelijk was als we dachten. Nadien verrichten we beiden, onafhankelijk van elkaar, een zoektocht naar goede, internationale richtlijnen om te vergelijken. Hierbij kwamen we beiden uit op dezelfde richtlijnen. De geselecteerde richtlijnen beoordeelden we nadien nogmaals onafhankelijk van elkaar door middel van het AGREE II- instrument. Na deze stappen zaten we opnieuw even samen om de kijken of de resultaten overeenkwamen en om deze verder te bespreken. Uiteindelijk beslisten we gezamenlijk om verder te gaan met drie richtlijnen. Vanaf hier scheidden onze wegen eigenlijk: de klinische vragen verdeelden we onderling om deze verder uit te werken. Eenmaal bezig met de verdere verdieping in de literatuur, merkte ik op dat het een zeer uitgebreid en enorm tijdrovend proces was om alles in goede banen te leiden. Het gebeurde meermaals dat ik door de bomen het bos niet meer zag. Gelukkig kon ik altijd terugvallen op de handleiding van ebpracticenet, en ook kon ik altijd terecht bij Arne voor verdere raad en advies wanneer het minder vlot liep. Ik hoop dat Arne dit zelf ook zo heeft ervaren, dat hij op mij kon rekenen wanneer het nodig was. Nadien hebben we nog samengezeten om de resultaten te bekijken en verder af te spreken hoe we de laatste loodjes zouden aanpakken.

Naarmate de deadline dichterbij kwam, steeg het stressniveau. Meermaals dacht ik dat het niet zou lukken, maar dankzij de aangename samenwerking met Arne en onze promotor prof. dr. Nicolas Delvaux is het toch goed gekomen. Het liep niet altijd gesmeerd en op

bepaalde momenten liep het voor mij persoonlijk vast, maar bij vragen, moeilijkheden, problemen,… kon ik steeds terecht bij iemand en werd erop een constructieve manier feedback gegeven en gewerkt. Dit zorgde toch voor een positieve sfeer en de moed om door te zetten.

Chronische pancreatitis is een zeer specifiek en specialistisch onderwerp waardoor het voor mij persoonlijk niet altijd gemakkelijk was om dit te kunnen vertalen naar een richtlijn voor de eerste lijn. Het was een moeilijke oefening om te beslissen wat nu wel in een richtlijn voor de eerste lijn hoort en wat net niet. We moesten een balans vinden tussen een aantal basiselementen, die zeker vermeldt moesten worden, en enkele meer diepgaande elementen. Dit allemaal zonder de richtlijn te willen overladen met informatie die buiten het bestek van de eerste lijn valt.

Tijdens het proces werd het duidelijk dat, ondanks dat chronische pancreatitis multidisciplinair gemanaged moet worden in tweede of zelfs derde lijn, de eerste lijn toch ook een belangrijke rol kan spelen voor patiënten met chronische pancreatitis. Ik denk dat het ons wel gelukt is om over een zeer specialistisch onderwerp dat niet frequent voorkomt een heldere, duidelijke, kwalitatieve richtlijn te ontwikkelen die als leidraad kan dienen voor de eerste lijn. Uiteindelijk ben ik van oordeel dat we in de afgelopen drie jaar een mooi maar zwaar traject hebben doorlopen en een goed resultaat hebben neergezet, ook al ging het niet altijd zonder slag of stoot.