

Těžká akutní pankreatitida

Adaptovaný doporučený postup (NICE guideline: Pancreatitis, AGA: Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis)

Autoři: MUDr. Jan Maňák, Ph.D. EDIC; prof. MUDr. Stanislav Rejchrt, Ph.D.; MUDr.
(pracovní tým) Tomáš Andrašina, Ph.D., MBA; MUDr. Igor Satinský, Ph.D.; doc. MUDr. Zdeněk
Šubrt, Ph.D.; doc. MUDr. Martin Loveček, Ph.D.; Magdalena Maňáková
(metodický tým) MUDr. Lucia Kantorová; Ing. Mgr. Tereza Vrbová, Ph.D.; PhDr. Miloslav Klugar,
Ph.D.
Verze: 2.0
Datum: 20. 04. 2022

Základní informace o KDP

Administrativní číslo: KDP-AZV-37

Název: Těžká akutní pankreatitida

Kategorie/typ:

- ☐ Procesní postup ve zdravotnictví
- ☐ Organizační postup ve zdravotnictví
- ☒ Klinický doporučený postup
- ☐ Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

Diagnózy:

Kód(y) MKN10	Popis
K85	Akutní zánět slinivky břišní

Klíčová slova (MeSH): pancreatitis, pankreas, inflammation

Kolektiv tvůrců:

	Jméno	Podpis
Garant	MUDr. Jan Maňák, Ph.D. EDIC	
Pracovní tým	Prof. MUDr. Stanislav Rejchrt, Ph.D.	
	MUDr. Tomáš Andrašina Ph.D., MBA	
	MUDr. Igor Satinský, Ph.D.	
	Doc. MUDr. Zdeněk Šubrt, Ph.D.	
	Doc. MUDr. Martin Loveček, Ph.D.	
	Magdalena Maňáková	
Metodik	MUDr. Lucia Kantorová	
	Ing. Mgr. Tereza Vrbová, Ph.D.	
	PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D.	

Datum podání návrhu: 20. 02. 2020

Předpokládaný termín dokončení: 30. 01. 2022

Předpokládaný termín schválení MZ: 31. 03. 2022

Doporučený termín aktualizace: 01. 01. 2027

Předložil garant (jméno, podpis): MUDr. Jan Maňák, Ph.D. EDIC

Obsah

ZÁKLADNÍ INFORMACE O KDP	2
SOUHRN DOPORUČENÍ.....	4
VÝCHODISKA	7
GUIDELINE (KLINICKÉ) OTÁZKY/OBLASTI	12
VYLUČOVACÍ A ZAHRNUJÍCÍ KRITÉRIA VE FORMÁTU PICO.....	13
VYHLEDÁVÁNÍ EXISTUJÍCÍCH RELEVANTNÍCH KDP	18
KRITICKÉ HODNOCENÍ EXISTUJÍCÍCH KDP	20
ROZHODOVÁNÍ O PŘIJETÍ DOPORUČENÍ A ZÁKLADNÍ POPIS METODIKY ADAPTOVANÝCH KDP	21
DOPORUČENÍ	36
INFORMACE PRO PACIENTY	78
POZNÁMKA AUTORŮ KDP KE KLINICKÝM DOPORUČENÍM	79
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ	80
PŘÍLOHY	88

Souhrn doporučení

Příprava tohoto klinického doporučeného postupu (KDP) se řídila Národní metodikou tvorby KDP, která vychází z metodiky GRADE. Pro interpretaci použitých symbolů a typů doporučení, viz kapitola Metodika tvorby KDP.

Klinická otázka 1:

Je klinicky a ekonomicky efektivní pátrat po etiologii akutní pankreatitidy, abychom předešli opakujícím se záchvatům u lidí, u nichž etiologie není potvrzena pomocí základních vyšetření?

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1. Nelze předpokládat alkoholovou etiologii akutní pankreatitidy pouze na základě údajů, že dotyčný alkohol užívá.	DDP		DDP	
2. Pokud byl vyloučen alkohol i cholelitiáza jako příčiny akutní pankreatitidy u konkrétního pacienta, je na místě vyšetřit další možné etiologie, jako například: • poruchy metabolismu (hyperkalcémie nebo hypertriglyceridémie) • léky • mikrolitiázu • hereditární příčiny • autoimunitní pankreatitidu • tumory pankreatu nebo Vaterské papily • anatomické anomálie (pancreas divisum)	DDP		DDP	

Zdroj doporučení: NICE.¹ DDP = Doporučení dobré praxe

Klinická otázka 2:

Jaké jsou cíle intravenózní tekutinové resuscitace v iniciální léčbě nemocných s akutní pankreatitidou?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
3. Navrhujeme zvážit léčbu krystaloidními roztoky řízenou fyziologickými cíli (goal-directed therapy).	⊕⊕⊕⊕	↑?
4. Navrhujeme nepoužívat hydroxyethylškrob pro tekutinovou resuscitaci pacientů s akutní pankreatitidou.	⊕⊕⊕⊕	↓?

Zdroj doporučení: American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis²

Klinická otázka 3:

Jaký krystaloidní roztok zvolit pro tekutinovou resuscitaci nemocných s akutní pankreatitidou?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
5. Navrhujeme zvážit použití Ringerova laktátového roztoku proti roztoku fyziologickému pro iniciální tekutinovou léčbu akutní pankreatitidy.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdroj doporučení: Autorský tým tohoto KDP

Klinická otázka 4:

Je profylaktické podávání antimikrobiálních látek nemocným s akutní pankreatitidou k prevenci infekce klinicky prospěšné a ekonomicky efektivní?

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
6. Doporučujeme neindikovat profylaktické podávání antimikrobiálních léků pacientům s akutní pankreatitidou.	⊕⊕⊕⊕	„do not offer“	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Zdroj doporučení: NICE¹

Klinická otázka 5:

Jaký je klinicky a ekonomicky nejvýhodnější způsob výživy pacientů s akutní pankreatitidou po přijetí do nemocnice?

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7. U nemocných s akutní pankreatitidou doporučujeme neindikovat režim nihil per os nebo vynechání perorálního příjmu, pokud k tomu není jasný důvod (např. zvracení).	⊕⊕⊕⊕	„ensure“	⊕⊕⊕⊕	↓↓
8. U všech pacientů s akutní pankreatitidou středního a těžkého stupně doporučujeme zahájit enterální výživu do 72 hodin od přijetí. Nutriční cíl by měl být dosažen co nejdříve.	⊕⊕⊕⊕	„offer“	⊕⊕⊕⊕	↑↑
9. Doporučujeme parenterální výživu podávat nemocným s těžkou nebo středně těžkou akutní pankreatitidou jen, pokud je enterální výživa kontraindikována nebo selhává.	⊕⊕⊕⊕	„offer, only if“	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Zdroj doporučení: NICE¹

Klinická otázka 6:

Jaká je klinicky a ekonomicky nejúčinnější metoda léčby pankreatické nekrózy s prokázanou nebo předpokládanou infekcí?

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
10. Doporučujeme nemocné se suspektní nebo prokázanou infekcí pankreatické nekrózy léčit přednostně endoskopicky.	⊕⊕⊕⊕	„offer“	⊕⊕⊕⊕	↑↑
11. Doporučujeme indikovat perkutánní přístup, pokud anatomické poměry neumožňují endoskopické řešení.	⊕⊕⊕⊕	„offer“	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Zdroj doporučení: NICE¹

Klinická otázka 7:

Kdy je klinicky a ekonomicky nejvhodnější doba pro intervenci (suspektně) infikované nekrózy u akutní pankreatitidy?

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
12. Při léčbě infikované pankreatické nekrózy je nutno individuálně zvážit, kdy je klinicky nutno provést drenáž nebo debridement časně a kdy je možno vyčkat a využít výhodnější, odložený výkon.	DDP		DDP	

Zdroj doporučení: NICE¹, DDP = Doporučení dobré praxe

Klinická otázka 8:

Má být u akutní biliární pankreatitidy provedeno urgentní ERCP?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
13. U pacientů s akutní biliární pankreatitidou bez cholangitidy navrhuje neprovádět urgentní ERCP.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdroj doporučení: American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis²

Východiska

Cíle KDP

Cílem tohoto klinického doporučeného postupu (KDP) je zhodnotit efektivitu a bezpečnost léčby těžké akutní pankreatitidy.

Rozsah KDP

Tento KDP se zabývá těžkou akutní pankreatitidou u dospělých.

Uživatelé KDP

Tento KDP je určen poskytovatelům zdravotnických služeb na jednotkách intenzivní péče, běžné péče a následné péče.

Cílová populace

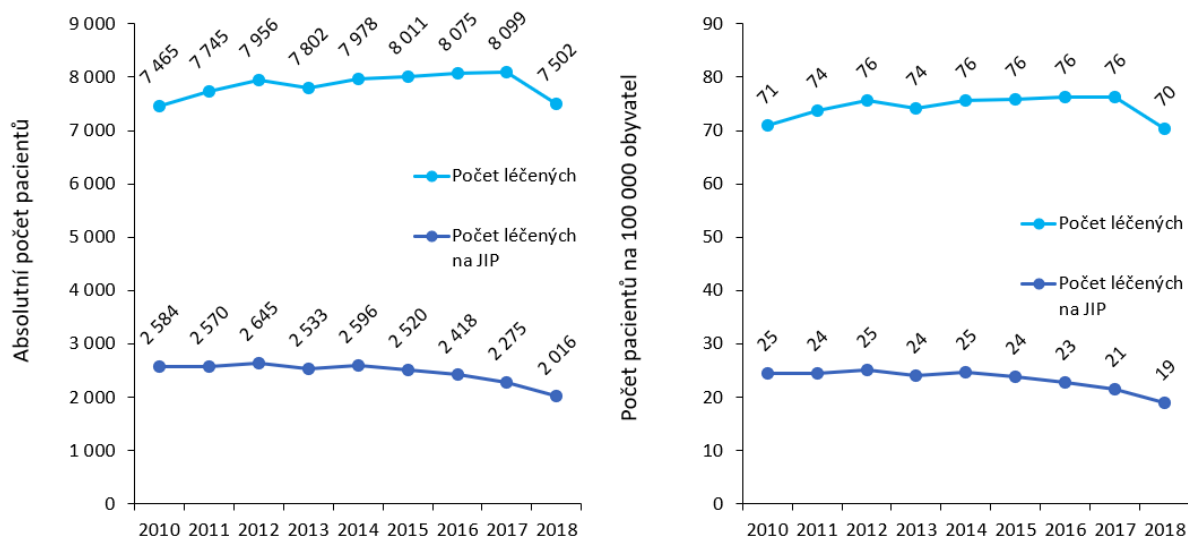
KDP se týká dospělých osob s těžkou akutní pankreatitidou a jejich rodin.

Epidemiologická data o nemoci v ČR

Incidence akutní pankreatitidy je celosvětově odhadována na zhruba 34 (95% CI 23–49) případů na 100 000 obyvatel.³ Tato hodnota se však významně liší v různých geografických oblastech (v rozmezí od 4,6 do 100 případů na 100 000 obyvatel). Postižení jsou převážně pacienti ve středním a vyšším věku bez významného rozdílu mezi pohlavími. Incidence onemocnění narůstá s věkem, takže v nejvyšších věkových kategoriích činí až pětinasobek incidence v porovnání s nejmladšími dospělými. Geografické rozdíly se týkají jak počtu nemocných, tak etiologie a tyto údaje nelze generalizovat ani v rámci Evropy. Mezi evropskými zeměmi existují značné rozdíly dané pravděpodobně faktory genetickými i kulturně-geografickými. V jihoevropských zemích převažuje biliární etiologie nad alkoholovou až v poměru 10 : 1, ve východoevropských a některých severských zemích tomu bývá naopak.⁴ V českých zemích pravděpodobně poněkud převažuje etiologie biliární nad alkoholovou (zhruba v poměru 3 : 2), data jsou však sporadická.⁵ Udávaný počet zhruba 70 pacientů na 100 000 obyvatel řadí Českou republiku mezi země s vysokým výskytem akutní pankreatitidy, do tohoto počtu jsou však pravděpodobně započteny i recidivy akutní pankreatitidy a exacerpace pankreatitidy chronické, což činí porovnání mezi údaji v jednotlivých studiích velmi nepřesným. Obecně incidence tohoto onemocnění v Evropě v čase narůstá.

Obrázek 1. Pacienti s akutní pankreatitidou

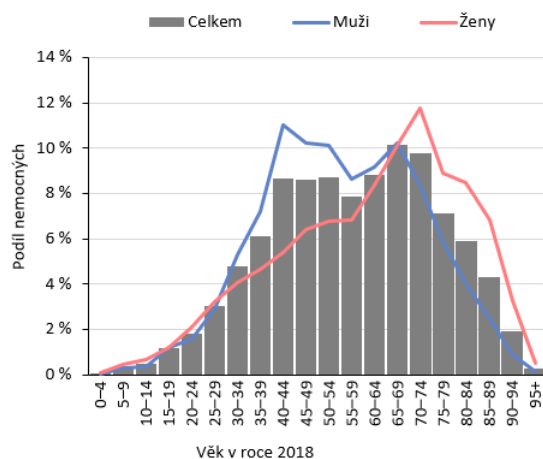
Zdroj dat: NRHZS 2010–2018



Obrázek 2. Demografický profil pacientů s akutní pankreatitidou

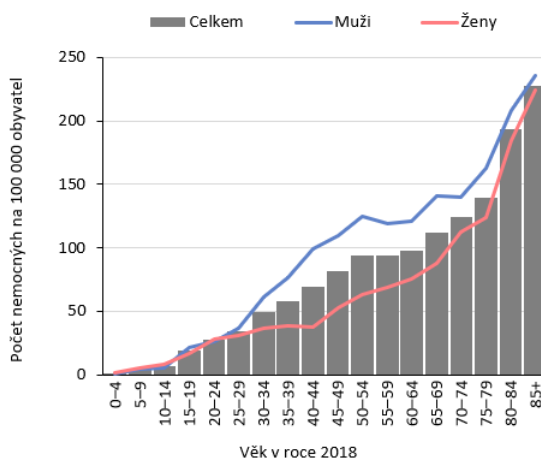
Zdroj dat: NRHZS 2010–2018; pacienti s akutní pankreatitidou v roce 2018 (N = 7 502)

Věková struktura pacientů v roce 2018:



Věk	N (%)	Průměr (SD)	Medián (IQR)
Muži	4 337 (57,8%)	54 (17)	54 (42; 68)
Ženy	3 165 (42,2%)	61 (20)	64 (47; 76)
Celkem ČR	7 502 (100,0%)	57 (18)	58 (44; 72)

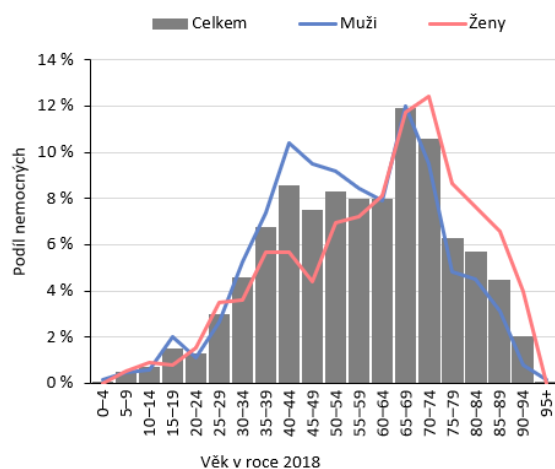
Počet pacientů na 100 000 obyvatel v dané věkové kategorii podle pohlaví:



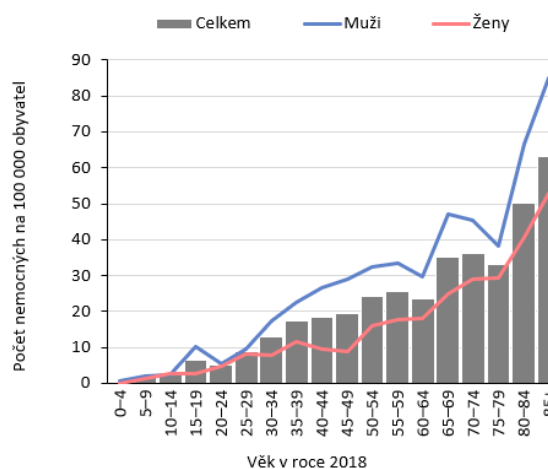
Obrázek 3. Demografický profil pacientů s akutní pankreatitidou na jednotce intenzivní péče

Zdroj dat: NRHZS 2010–2018; pacienti s akutní pankreatitidou na JIP v roce 2018 (N = 2 016)

Věková struktura pacientů v roce 2018:



Počet pacientů na 100 000 obyvatel v dané věkové kategorii podle pohlaví:

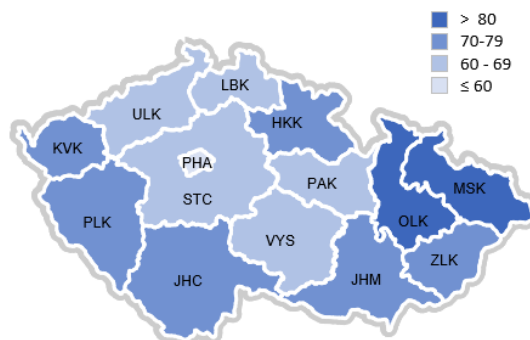
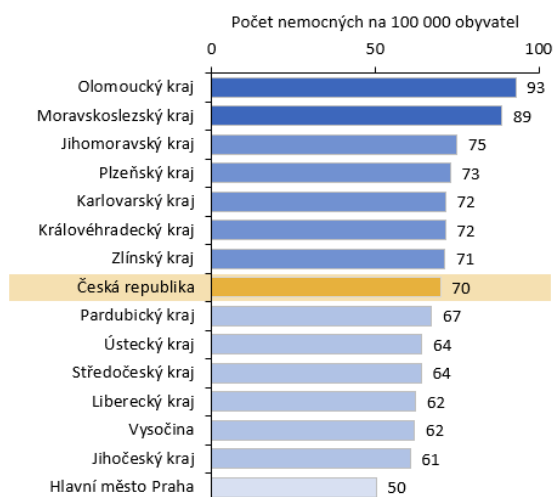


Věk	N (%)	Průměr (SD)	Medián (IQR)
Muži	1 242 (61,6%)	55 (18)	55 (42; 69)
Ženy	774 (38,4%)	61 (19)	65 (48; 76)
Celkem ČR	2 016 (100,0%)	57 (19)	59 (44; 71)

Obrázek 4. Pacienti s akutní pankreatitidou dle kraje bydliště

Zdroj dat: NRHZS 2010–2018; pacienti s akutní pankreatitidou v roce 2018 (N = 7 502)

Počet pacientů v přepočtu na 100 000 obyvatel daného kraje:

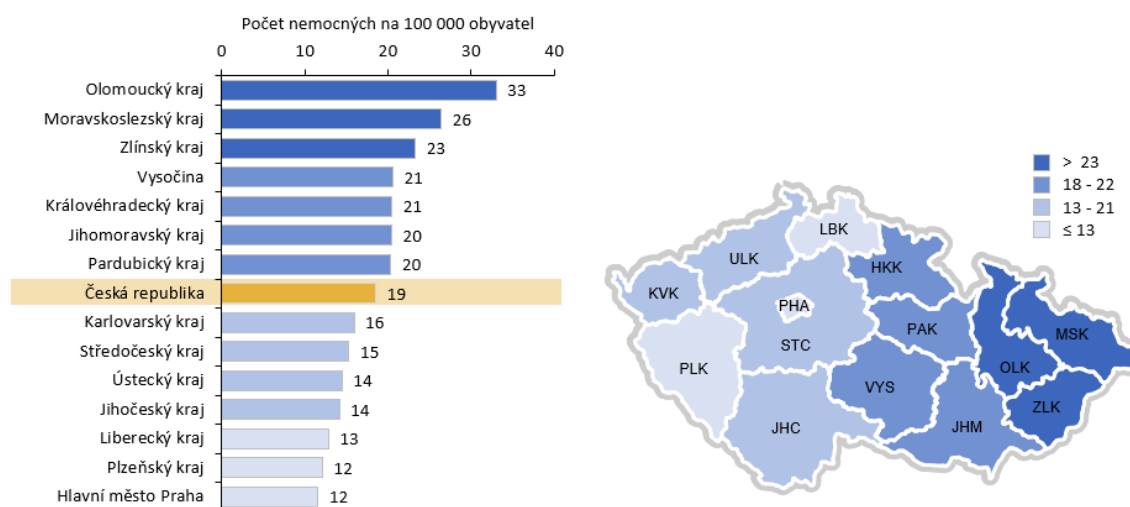


V České republice podle dat NRHZS v roce 2018 připadalo 70 pacientů s těžkou akutní pankreatitidou na 100 000 obyvatel. Nejvyšší standardizovaný výskyt je v Olomouckém kraji, naopak nejnižší počet zaznamenaných případů vzhledem k počtu obyvatel je v hlavním městě Praha.

Obrázek 5. Pacienti s akutní pankreatitidou na jednotce intenzivní péče dle kraje bydliště

Zdroj dat: NRHZS 2010–2018; pacienti s akutní pankreatitidou na jednotce intenzivní péči v roce 2018 (N = 2 016)

Počet pacientů v přepočtu na 100 000 obyvatel daného kraje:



V České republice podle dat NRHZS v roce 2018 připadalo 19 pacientů s akutní pankreatitidou na jednotce intenzivní péče na 100 000 obyvatel. Nejvyšší standardizovaný výskyt je v Olomouckém kraji, naopak nejnižší počet zaznamenaných případů je v Plzeňském kraji a hlavním městě Praha.

Akutní pankreatitis – teoretická východiska

Pacienti s akutní pankreatitidou obvykle přicházejí s náhle vzniklými bolestmi břicha. Často se u nich vyskytuje nevolnost, zvracení a v anamnéze se může vyskytovat cholelitiáza nebo nadměrné požívání alkoholu.

Diagnózu akutní pankreatitidy lze podle revidované atlantské klasifikace stanovit, pokud jsou splněna alespoň dvě kritéria z následujících tří:

- Typická, náhle vzniklá bolest v nadbřišku
- Zvýšení sérové lipázy nebo amylázy na více než trojnásobek horní hranice normy
- Typický morfologický obraz na zobrazovacích metodách (UZ, CT)

Etiologie onemocnění je různorodá, ale zhruba 40-60 % pankreatitid ve vyspělých zemích je způsobeno žlučovými kameny, 25-35 % alkoholem, na zbytku se podílí léky, metabolické poruchy (hypercalcémie, hypertriglyceridémie), infekce, autoimunita, medicínské postupy (ERCP), traumata, anatomické anomálie a genetické příčiny (podrobněji viz kapitola Epidemiologická data o nemoci v ČR).

Podle revidované atlantské klasifikace je akutní pankreatitida rozdělována na:

- Lehkou (bez systémových nebo lokálních komplikací a bez orgánového selhání)
- Středně těžkou (jsou přítomny lokální nebo systémové komplikace, přechodné [< 48 hodin] trvající orgánové selhání nebo oboje)

- Těžkou akutní pankreatitis s přítomností lokálních nebo systémových komplikací a trvajícím (> 48 hodin) orgánovým selháním jednoho nebo více orgánů.

Smrtnost lehké akutní pankreatitidy je minimální, zatímco u těžké formy dosahuje 20–40 %. Podle stupně postižení slinivky a okolí je možno rozlišovat pankreatitidu intersticiálně edematózní a pankreatitidu nekrotizující, kde mohou nekrózy postihnout buď vlastní pankreatickou tkáň, nebo jsou přítomny peripankreaticky, v okolí žlázy.

Edematózní forma se může komplikovat rozvojem tekutinových depozit ve slinivce či okolí, jež se v tomto případě nazývají akutní pankreatická nebo peripankreatická tekutinová kolekce. Tyto útvary se obvykle spontánně vstřebávají, ale pokud přetrvávají, pak se obdají membránou (cca za 4 týdny) a potom jsou označovány jako (peri)pankreatické pseudocysty.

Nekrotizující forma je v akutním stadiu charakteristická přítomností tzv. akutních nekrotických kolekcí, jež obsahují nekrotickou tkáň a případně tekutinu a mohou být lokalizovány v pankreatu, v jeho okolí nebo oboje. Tyto kolekce mohou vyvrát a ohraničit se proti okolí membránou. Potom se označují jako ohraničené nekrózy (walled-off-necrosis, WON).

Léčba těžké akutní pankreatitidy je velmi komplexní a někdy dlouhodobá. Její součástí jsou některé klíčové postupy a zásadní strategická rozhodnutí. Tento dokument si klade za úkol tyto klíčové body pojmenovat a formulovat klinicky použitelná doporučení pro praxi.

- Etiologicky je nejčastější příčinou akutní pankreatitidy cholelitiáza a alkohol. Historicky bývala velká část akutních pankreatitid označována za idiopatickou a dosud není jednotné doporučení do jaké míry etiologii vyšetřovat a zda to změní osud nemocných.
- V iniciálním stadiu spočívá léčba, bez ohledu na etiologii, zejména v tekutinové resuscitaci. Tou se rozumí přívod tekutin k zajištění dobré perfuze orgánů a normalizace mikrocirkulace ve všech povodích, včetně splachnického. V klinické praxi se často naráží na otázky týkající se množství, rychlosti a vhodného typu infuzního roztoku.
- Biliární pankreatitis se do jisté míry patogeneticky odlišuje od pankreatitid z jiných příčin a není úplná jednota, zda a kdy provádět u těchto nemocných urgentní ERCP.
- Dalším rozhodujícím bodem v léčbě, který bývá často diskutován, je indikace antibiotické profylaxe, zejména tam, kde jsou přítomny nekrózy.
- Při delším průběhu akutní pankreatitidy je nutno také zajistit nemocným adekvátní výživu. Ve způsobu přívodu živin však existuje mezi pracovišti velká variabilita.
- Dalším sporným bodem je řešení komplikací akutní pankreatitidy – načasování, volba vhodné techniky, případně algoritmus postupu drenážní léčby nebo nekrektomie.

Uvedené okruhy otázek byly formulovány ve formátu PICO a tvoří jednotlivé okruhy těchto doporučení.

Guideline (klinické) otázky/oblasti

1. Je klinicky a ekonomicky efektivní pátrat po etiologii akutní pankreatitidy, abychom předešli opakujícím se záchvatům u lidí, u nichž etiologie není potvrzena pomocí základních vyšetření?
2. Jaké jsou cíle intravenózní tekutinové resuscitace v iniciální léčbě nemocných s akutní pankreatitidou?
3. Jaký krystaloidní roztok zvolit pro tekutinovou resuscitaci nemocných s akutní pankreatitidou?
4. Je profylaktické podávání antimikrobiálních látek nemocným s akutní pankreatitidou k prevenci infekce klinicky prospěšné a ekonomicky efektivní?
5. Jaký je klinicky a ekonomicky nejvýhodnější způsob výživy pacientů s akutní pankreatitidou po přijetí do nemocnice?
6. Jaká je klinicky a ekonomicky nejúčinnější metoda léčby pankreatické nekrózy s prokázanou nebo předpokládanou infekcí?
7. Kdy je klinicky a ekonomicky nejvhodnější doba pro intervenci (suspektně) infikované nekrózy u akutní pankreatitidy?
8. Má být u akutní biliární pankreatitidy provedeno urgentní ERCP?

Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO

1. Klinická (guideline) otázka

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s akutní pankreatitidou a etiologií nepotvrzenou základními testy (tzn. anamnéza alkoholu nebo genetických příčin, ultrazvuk na žlučové kameny a vyšetření krve na metabolické příčiny)
I	INTERVENCE	Stanovení etiologie akutní pankreatitidy jedním z následujících testů: - Anamnéza: léková, příznaky dysfunkce Oddiho svěrače - Laboratorní testy: autoprotilátky, protilátky, serologické testy, hyperkalcémie, hypertriglyceridémie - Testy DNA - Endoskopická ultrasonografie (EUS) žlučníku a žlučovodu, EUS s duodenoskopií - MRCP, MRCP se sekretinem - Kombinace testů
C	KOMPARACE	Žádné testy
O	VÝSTUPY	Zásadní výstupy: - Kvalita života - Úmrtnost na pankreatitidu - Počet opakovaných testů Důležité výstupy: - Jakákoli hospitalizace v souvislosti s akutní pankreatitidou (včetně recidiv) - Potvrzení etiologie nebo identifikace příčiny - Nežádoucí účinky vyšetřování
	DESIGN STUDIÍ	Randomizované klinické studie (RCT), systematické přehledy RCT. Pokud nebudou nalezeny dostatečné důkazy pro vytvoření doporučení v RCT, budou zahrnuty nerandomizované kontrolované studie.

2. Klinická (guideline) otázka

P	POPULACE/PACIENT	Nemocní s akutní pankreatitidou
I	INTERVENCE	Cílená tekutinová léčba (goal directed therapy) 3–5ml/kg/h Ringerova laktátu na 24–48 hodin
C	KOMPARACE	Jakýkoliv jiný režim podávání IV tekutin

O	VÝSTUPY	Potřeba intervence pankreatických nektróz, délka pobytu v nemocnici, selhání jednoho nebo více orgánů, výskyt infikované (peri)pankreatické nektrózy, úplná nektróza pankreatu, perzistující orgánové selhání (jednoho orgánového systému) nebo perzistující multiorgánová dysfunkce, smrtnost
	DESIGN STUDIÍ	RCT

3. Klinická (guideline) otázka

P	POPULACE/PACIENT	Nemocní s akutní pankreatitidou
I	INTERVENCE	Ringerův laktátový roztok
C	KOMPARACE	Fyziologický roztok
O	VÝSTUPY	Letalita, SIRS, délka hospitalizace, rozvoj pankreatické nektrózy, šoku, příjem na JIP, akutní selhání ledvin, respirační insuficience
	DESIGN STUDIÍ	RCT

4. Klinická (guideline) otázka

P	POPULACE/PACIENT	Lidé přijatí do nemocnice s akutní pankreatitidou Dospělí a mladí lidé (>16 let)
I	INTERVENCE	Jakákoli antimikrobiální terapie podávaná profylakticky, včetně antimykotik
C	KOMPARACE	- Jakákoli profylaktická antimikrobiální terapie - Žádná profylaktická antimikrobiální terapie - Placebo
O	VÝSTUPY	Kritické výstupy: - Kvalita života (≤ 1 rok) - Letalita (≤ 1 rok) - Délka pobytu (na JIP nebo v nemocnici) - Infikovaná nektróza (≤ 1 rok) Důležité výstupy: - Extra-pankreatická infekce (≤ 1 rok) - Kolonizace rezistentními organismy (≤ 6 měsíců, > 6 měsíců) - Závažné nežádoucí účinky (≤ 6 měsíců, > 6 měsíců)
	DESIGN STUDIÍ	RCTs, systematické přehledy RCT

5. Klinická (guideline) otázka

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti se středně těžkou až těžkou akutní pankreatitidou přijatí do nemocnice
I	INTERVENCE	Budou uvažovány následující způsoby výživy: • Perorální dieta • Enterální výživa (s perorální stravou, nebo bez ní). Tam kde jsou k dispozici odpovídající údaje, bude odlišena gastrická výživa od duodenální nebo jejunální • Parenterální výživa (s perorální stravou, nebo bez ní)
C	KOMPARACE	Vzájemné srovnání různých způsobů výživy Časná a pozdní
O	VÝSTUPY	Kritické výstupy: • Letalita ≤ 1 rok • Kvalita života ≤ 1 rok • Délka pobytu na JIP a v nemocnici ≤ 1 rok • Dosažení nutričního cíle (alespoň 20–25 kcal/kg) ≤ 1 rok • Potřeba totální parenterální výživy ≤ 1 rok Důležité výstupy: • Infekce ≤ 1 rok • Závažné vedlejší účinky ≤ 1 rok • Vedlejší účinky (např. dislokace sondy pro výživu, aspirační pneumonie, střevní ischemie, infekce centrální žilní kanyly u parenterální výživy) ≤ 1 rok • Úbytek hmotnosti ≤ 1 rok
	DESIGN STUDIÍ	RCT nebo systematické přehledy RCT. Pokud nebude nalezen dostatek důkazů pro formulaci doporučení v RCT, budou zařazeny nerandomizované studie.
	DALŠÍ ASPEKTY	• Predikovaná tíže onemocnění při přijetí • Přítomnost orgánového selhání • Zvracení

6. Klinická (guideline) otázka

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti hospitalizovaní s akutní pankreatitidou a (suspektně) infikovanou nekrózou • Dospělí a mladí lidé nad 16 let věku
I, C	INTERVENCE A KOMPARACE	• Žádná léčba • Miniinvazivní chirurgie: perkutánní drenáž • Miniinvazivní přístup: endoskopie • Otevřená chirurgie • Perkutánní drenáž radiologická

		- Antibiotická léčba - Kombinovaná technika přímo provedená - Kombinovaná technika: postupná (step-up approach)
O	VÝSTUPY	Kritické: - Kvalita života po 1 roce - Letalita po 1 roce - Délka pobytu na JIP a v nemocnici po 1 roce Důležité: - Komplikace (krvácení, píštěle) do 1 roku - Počet procedur (počet opakování) do 1 roku - Rekurence infekce do 1 roku - Pankreatická funkce (např. rozvoj diabetu) do 1 roku Další aspekty ke zvážení: - Procento nekróz - Pozitivní kultivace - Přítomnost orgánového selhání
	DESIGN STUDIÍ	- Systematický přehled - RCT - Nerandomizované srovnávací studie

7. Klinická (guideline) otázka

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s infikovanou nekrózou na podkladě akutní pankreatitidy Dospělí a mladí jedinci nad 16 let věku
I, C	INTERVENCE A KOMPARACE	- Časná intervence (tak jak ji definují jednotlivé studie) - Pozdní intervence (definice ze studií) alespoň 6 týdnů od vzniku onemocnění Uvažovány budou následující typy intervencí: - Minimálně invazivní výkony (perkutánní, endoskopické, případně kombinované) - Otevřená chirurgie - Perkutánní drenáž (radiologická) - Antibiotická léčba - Žádná léčba - Kombinace intervencí
O	VÝSTUPY	Kritické výstupy: - Kvalita života do 1 roku - Letalita do 1 roku - Délka pobytu na JIP a v nemocnici do 1 roku Důležité výstupy: - Počet opakovaných zákroků do 1 roku

		• Rekurence infekcí do 1 roku • Komplikace (např. krvácení, píštěle, ...) do 1 roku • Funkce pankreatu (např. rozvoj diabetu) do 1 roku • Další aspekty • Rozsah nekróz • Výsledky kultivací • Přítomnost orgánových selhání
	DESIGN STUDIÍ	RCT nebo systematické přehledy RCT. Pokud nebude nalezen dostatek důkazů pro formulaci doporučení v RCT, budou zařazeny nerandomizované studie.

8. Klinická (guideline) otázka

P	POPULACE/PACIENT	Akutní biliární pankreatitis
I	INTERVENCE	Urgentní ERCP
C	KOMPARACE	Konzervativní léčba
O	VÝSTUPY	Potřeba intervence pankreatických nekróz, délka pobytu v nemocnici, úplná nekróza pankreatu, výskyt infikované (peri)pankreatické nekrózy, selhání jednoho nebo více orgánů, perzistující orgánové selhání (jednoho orgánového systému) nebo perzistující multiorgánová dysfunkce, letalita
	DESIGN STUDIÍ	RCT

Vyhledávání existujících relevantních KDP

V červnu 2020 bylo provedeno v celkem 36 databázích, repositářích a na webových stránkách zdravotnických organizací rozsáhlé vyhledávání existujících klinických doporučených postupů, které je popsáno podrobněji níže. Na základě primárních zahrnujících kritérií podle určených klinických oblastí byla stanovena vyhledávací strategie a provedeno systematické vyhledávání existujících klinických doporučených postupů.

V těchto zdrojích bylo celkově identifikováno 26 potenciálně relevantních klinických doporučených postupů, které byly následně kontrolní komisí a členy pracovního týmu zhodnoceny stran relevance, aktuálnosti, robustnosti a rigoróznosti tvorby metodiky.

Zvolené doporučené postupy:

- Pancreatitis, NICE guideline [NG104], Published date: 05 September 2018, dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng104>¹
- Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis, American Gastroenterological Association Institute, 2018, dostupné z: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.031>²

Vyhledávací strategie

pancreatitis OR pancreatitides OR "pancreatic parenchymal edema*" OR "pancreatic parenchyma with edema*" OR "peripancreatic fat necros*"

Zdroje vyhledávací strategie

- ☒ PubMed
- ☒ Guidelines International Network (G-I-N)
- ☒ BIGG base internacional de guías GRADE
- ☒ ECRI Guidelines Trust™
- ☒ Guideline Central
- ☒ CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines
- ☐ Guías clínicas en sistemas nacionales de salud suramericanos
- ☒ Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- ☒ National Institute for Clinical Evidence (NICE)
- ☒ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- ☒ WHO guidelines
- ☒ PAHO guidelines
- ☒ Australian Clinical Practice Guidelines
- ☒ Canadian Agency for Drugs and Technology in Health

- ☒ Health Quality Ontario
- ☒ Registered Nurses Association of Ontario
- ☒ Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
- ☒ Haute Autorité de Santé (HAS)
- ☒ CHU de Rouen – Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)
- ☐ Institut national du cancer
- ☒ AWMF
- ☒ GuíaSalud
- ☒ Departamento de Salud, OSTEBA
- ☒ Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia
- ☒ Odborná lékařská společnost ČLS JEP

- ☒ Jiný: Dynamed, Belgian Health Care Knowledge Centre, Česká gastroenterologická společnost, European Society of Gastrointestinal Endoscopy, World Gastroenterology Organisation, United European Gastroenterology, La Société Nationale Française de Gastroentérologie, Endoskopiste.cz, American Gastroenterological Association, American Society for Gastrointestinal Endoscopy, British Society of Gastroenterology, American College of Gastroenterology, International Association of Pancreatology, The American Pancreatic Association, Australasian pancreatic club, Australian and New Zealand Hepatic, Pancreatic, Biliary association, The European Pancreatic Club, The Pancreatic Society of Great Britain & Ireland, Gastroenterological Society of Australia

Výsledek vyhledávání

- ☒ existuje relevantní KDP
 - ☒ je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)
 - adaptace KDP pomocí standardizovaného nástroje ADAPTE (Líčeník, Kurfürst, & Ivanová, 2013)
 - ☐ není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)
 - ☐ existuje relevantní a kvalitní systematické review*
 - update systematického review a tvorba nového KDP
 - ☐ neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*
 - tvorba nového KDP
- ☐ neexistuje relevantní KDP
 - ☐ existuje relevantní a kvalitní systematické review*
 - update systematického review a tvorba nového KDP
 - ☐ neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*
 - tvorba nového KDP

* Provede se vyhledání systematického review v platformě EPISTEMONIKOS a v případě jeho dostupnosti následné zhodnocení standardizovaným nástrojem dle metodiky KDP

Kritické hodnocení existujících KDP

Z identifikovaných 26 klinických doporučených postupů celkem 16 uvedlo použití metodiky GRADE. Z nich ve čtyřech byla použita metodika GRADE v plném rozsahu ve vysoké kvalitě zpracování důkazů. Doporučený postup od společnosti NICE pokrývá svým rozsahem větší část stanovených klinických otázek. Zabývá se ale pankreatitidou obecně, jak akutním, tak chronickým stádiem, proto byl v tomto KDP adaptován jen užší výběr otázek a doporučení. V otázkách managementu tekutin doporučený postup NICE odkazuje na jiný postup, a tudíž problematiku nepokrývá dostatečně. Z toho důvodu jsou tyto klinické oblasti pokryty adaptací dalšího po klinické i metodologické stránce vyhovujícího postupu od společnosti AGA. Ostatní nalezené doporučené postupy se zabývají jen částí klinických otázek a nepostačují pro přípravu KDP označeného jako KDP-AZV-37. Oba postupy byly nezávisle na sobě zhodnoceny dvěma metodikami a jedním expertem pro těžkou akutní pankreatitidu s použitím nástroje AGREE II, přičemž výsledek hodnocení je uvedený v příloze A.

Celkově byly hodnocené klinické doporučené postupy doporučeny k používání v praxi a jsou vhodné k adaptaci pro používání v České republice (viz Příloha A).

Toto rozhodnutí vycházelo z hodnocení kvality, aktuálnosti, obsahu, shody, přijatelnosti a použitelnosti doporučení ve zdrojovém KDP.

Hodnocení aktuálnosti:

Zvolené zdrojové doporučené postupy jsou aktuální.

Hodnocení obsahu:

Obsah doporučených postupů je relevantní v částečném rozsahu pro těžkou akutní pankreatitidu. U postupu NICE jsme nepřekládali vědecké důkazy týkající se dětské populace. Pro většinu otázek důkazy nalezeny nebyly.

Hodnocení vědecké validity:

Doporučení bylo obecně hodnoceno jako vědecky validní. Shoda mezi důkazy, jejich interpretací a doporučeními je v kontextu daných KDP vysoká.

Hodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení:

Doporučení v doporučených postupech byla hodnocena jako přijatelná a použitelná v kontextu českého zdravotnictví.

Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP

1. Metodika tvorby KDP

Příprava tohoto klinického doporučeného postupu (KDP) se řídila Národní metodikou tvorby KDP,⁶ která vychází z metodiky GRADE. Vyhledáváním v celkem 36 databázích, repositářích a na webových stránkách zdravotnických organizací v červnu 2020 bylo nalezeno několik vyhovujících postupů, ze kterých byly po kritickém zhodnocení zvoleny jako zdrojové dva:

- Pancreatitis, NICE guideline [NG104]¹
- Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis, American Gastroenterological Association Institute²

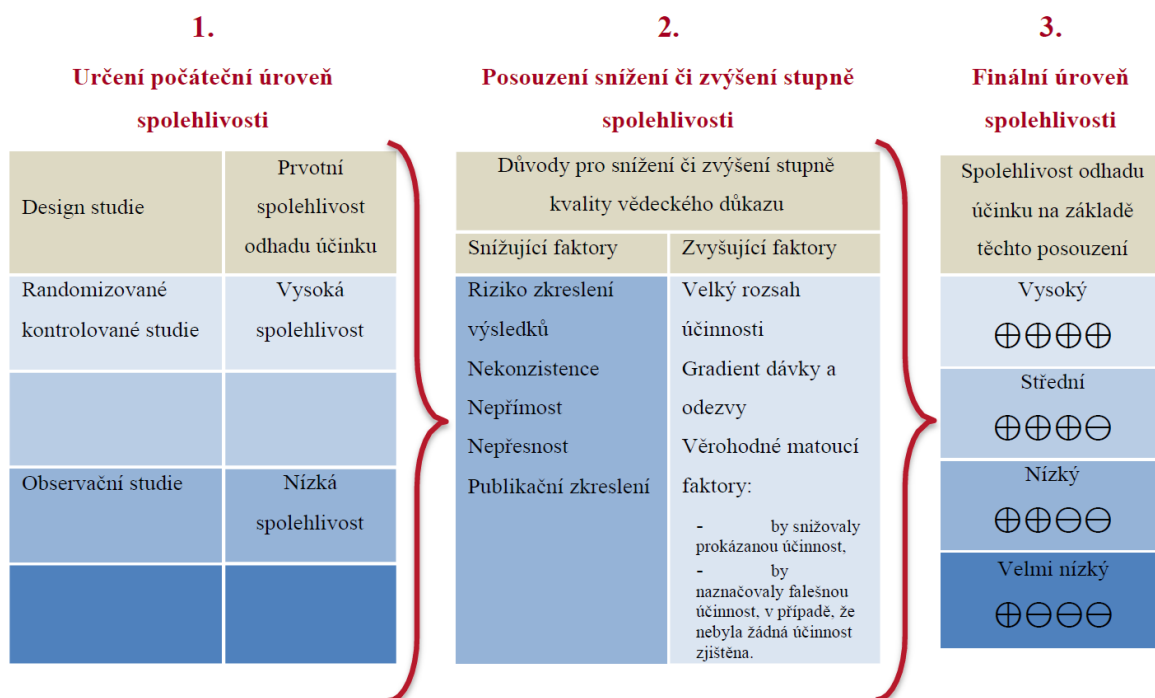
Složení pracovního (tvůrčího) týmu KDP

Tvůrčí tým KDP byl složen z pracovního týmu odborníků pro oblast těžké akutní pankreatitidy a metodiků Kontrolní komise. Všichni členové vyplnili prohlášení o střetu zájmů před zahájením práce na KDP, která jsou uvedena v příloze D. Žádný z členů neměl závažný střet zájmů.

Metodika GRADE

Jistota (kvalita) důkazů byla hodnocena systémem GRADE již autory zdrojových doporučených postupů a zkontrolována metodikou i pracovním týmem KDP. Metodika GRADE klasifikuje úroveň jistoty důkazů nejenom podle designů studií, ale podle pěti faktorů, které mohou počáteční úroveň snížit a tři faktorů, které ji mohou zvýšit, viz. Obrázek 6. Tabulka 1 uvádí definice jednotlivých úrovní jistoty důkazů dle GRADE.

Obrázek 6. Hodnocení úrovně jistoty (kvality) důkazů dle metodiky GRADE



Tabulka 1. Klasifikace kvality důkazů dle GRADE

Kvalita důkazů	Vysvětlení	Symbol
Vysoká kvalita/high	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.	⊕⊕⊕⊕
Střední kvalita/moderate	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.	⊕⊕⊕⊖
Nízká kvalita/low	Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.	⊕⊕⊖⊖
Velmi nízká kvalita/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .	⊕⊖⊖⊖

Pro každé doporučení se kromě jistoty důkazů hodnotí a přehledně uvádí i **síla doporučení** dle systému GRADE.⁷ Silné doporučení znamená, že všichni, nebo téměř všichni informovaní pacienti by se řídili daným doporučením. Pro lékaře to znamená, že postup podle daného doporučení je správným postupem u všech, nebo téměř u všech pacientů vymezených doporučením. Silná doporučení obvykle utvářejí indikátory kvality péče a správnosti klinického postupu.

Slabé doporučení znamená, že většina informovaných pacientů by se řídila doporučením, ale významná menšina by volila postup alternativní. Slabá doporučení by neměla sloužit jako základ pro tvorbu standardů péče. Síla doporučení nemusí souviset s úrovní jistoty důkazů. I důkazy s velmi nízkou jistotou (kvalitou) mohou vést k silnému doporučení a naopak.

U rozhodování o síle doporučení expertní panel zvažuje přínos a riziko pro pacienta, proveditelnost a nákladovost terapie, rovný přístup k terapeutickému postupu, preference cílové populace (obvykle pacientů) a další důležité parametry. Podrobné vysvětlení úsudků expertního panelu je uvedeno u jednotlivých doporučení.

Metodika GRADE používá pro klasifikaci síly doporučení slovní hodnocení a symboly, které jsou uvedené v Tabulce 2.

Tabulka 2. Klasifikace síly a formulace doporučení dle GRADE.

Síla doporučení	Symbol	Způsob vyjádření
Silné doporučení PRO	↑↑	doporučeno udělat
Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?	navrženo udělat
Slabé/podmíněné PROTI	↓?	navrženo nedělat
Silné doporučení PROTI	↓↓	doporučeno nedělat

Interpretace jistoty důkazů a síly doporučení

V kapitole „Doporučení“ jsou postupně uvedeny PICO otázky a tabulka uvádějící doporučení s příslušnou jistotou důkazů (označeno „Úroveň“) a sílou doporučení (označeno „Síla“) dle metodiky GRADE tak, jak je uvádějí zdrojové doporučené postupy.

Doporučený postup od společnosti AGA uvádí jistotu důkazů a sílu doporučení slovními popisy. Dle Národní metodiky tvorby KDP uvádíme příslušné symboly (viz Tabulka 3).

Tabulka 3. Transformace síly doporučení dle AGA na GRADE

AGA	GRADE	
Síla doporučení	Symbol	Způsob vyjádření
Silné doporučení pro, nebo proti	↑↑ nebo ↓↓	Doporučeno udělat, nebo doporučeno nedělat
Slabé/podmíněné doporučení pro, nebo proti	↑? nebo ↓?	Navrženo udělat, nebo navrženo nedělat

Tabulka 4. Transformace kvality důkazů dle AGA na GRADE

AGA	GRADE		
Úroveň důkazu	Symbol	Kvalita důkazů	Vysvětlení
Vysoká	⊕⊕⊕⊕	Vysoká kvalita	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.
Střední	⊕⊕⊕⊖	Střední kvalita	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.
Nízká	⊕⊕⊖⊖	Nízká kvalita	Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.
Velmi nízká	⊕⊖⊖⊖	Velmi nízká kvalita	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý

U doporučených postupů od společnosti NICE, které používají modifikovanou metodiku GRADE, ale neuvádějí celkovou jistotu důkazů a sílu doporučení přímo, je možné je odvodit. Při uvádění jistoty

důkazů a síly doporučení v KDP od společnosti NICE je jistota důkazů a síla doporučení odvozená dvěma metodikami nezávisle na sobě následujícím způsobem: **Celková jistota důkazů** pro jednotlivá doporučení vychází z hodnocení příslušných kritických výstupů týkajících se daného doporučení, a to vždy dle toho s nejnižším hodnocením jistoty důkazů. Pokud tedy pro dané doporučení jsou výstupy (GRADE tabulky) ohodnoceny jako s velmi nízkou až střední jistotou důkazů, celková jistota důkazů bude velmi nízká. V některých případech je celková jistota důkazů explicitně uvedena v doplňujících textech k doporučením. **Síla doporučení** byla odvozena ze způsobu formulace doporučení, tj. „nabídněte“, „udělejte“, „indikujte“ (offer, do, indicate) znamená silné doporučení a „zvažte“ (consider) znamená slabé/podmíněné doporučení v souladu s metodikou společnosti NICE. Konkrétní sílu doporučení a jistotu důkazů pro každé NICE doporučení odvodili z dostupných NICE materiálů dva metodici nezávisle na sobě a následně vzniklý návrh byl v prosinci 2021 projednaný Kontrolní komisí projektu.

Tabulka 5. Transformace síly doporučení a jistoty důkazů dle NICE (modifikovaný GRADE) na GRADE

NICE	GRADE		
Síla doporučení	Slovní vyjádření	Symbol	Způsob vyjádření
Doporučení používá rozkazovací slovesa: „udělejte“, „nabídněte“.	Silné doporučení pro nebo proti	↑↑ nebo ↓↓	Doporučeno udělat nebo doporučeno nedělat
Doporučení používá sloveso „zvažte“.	Slabé doporučení pro nebo proti	↑? nebo ↓?	Navrženo udělat nebo navrženo nedělat
Doporučení je formulováno různě a není založeno na vědeckých důkazech	Doporučení dobré praxe	DDP	Nebylo možné vytvořit doporučení na vědeckých důkazech
Kvalita důkazů	Kvalita důkazů	Symbol	Vysvětlení
Není explicitně uvedeno u doporučení. Bude odvozeno z GRADE tabulek hodnocení jistoty důkazů pro jednotlivé kriticky důležité (critical) výstupy a z textu.	Vysoká kvalita/high	⊕⊕⊕⊕	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.
	Střední kvalita/moderate	⊕⊕⊕⊖	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.
	Nízká kvalita/low	⊕⊕⊖⊖	Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.
	Velmi nízká kvalita/very low	⊕⊖⊖⊖	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý

Doporučení dobré praxe („good practice statements“)

V tomto KDP se nacházejí doporučení, tedy formálně přijaté výroky navrhuující určitou intervenci nebo postup práce se stanovenou silou doporučení a jistotou důkazů dle přístupu GRADE. Dále byla přijata tzv. „doporučení dobré praxe“ (DDP), což jsou prohlášení, která nemají určenou sílu doporučení ani jistotu důkazů. V těchto případech nebyla systematicky prohledána nebo nalezena relevantní vědecko-odborná literatura, přínos a význam otázky/problému nicméně vedl tvůrčí tým k jejich formulaci a formálnímu přijetí. Pracovní skupina GRADE navrhla pět kritérií k identifikaci DDP a jejich odlišení od

doporučení (viz tabulka č. 6). DDP jsou pokyny vedoucí ke konkrétní činnosti a jejich formulování je považováno za potřebné.

Tabulka 6. Kritéria doporučení dobré praxe

Kritéria DDP	Vysvětlení
Je srozumitelné a vede ke konkrétní činnosti.	DDP je specifický pokyn s přesně vymezenou cílovou populací.
Je potřebné vzhledem ke zdravotnické praxi.	Bez DDP by mohlo být pro zdravotnický personál obtížné správně rozhodovat. Poznatky v dané oblasti nejsou mezi zdravotnickým personálem příliš rozšířené.
Předpokládá velký přínos doporučení.	Poměr rizik a přínosů je dobře známý, stejně jako hodnoty a preference cílové populace. Intervence zároveň přináší úsporu nákladů, je obecně přijatelná, proveditelná a v souladu s rovným přístupem ke zdravotní péči.
Vyhledávání a shromažďování důkazů by v tomto případě bylo neefektivní.	Čas a energie pracovního týmu byly spíše vynaloženy na zajištění metodologické kvality KDP a jeho důvěryhodnosti.
Je založeno na jasném, dobře zdokumentovaném a racionálním vysvětlení na základě nepřímých důkazů.	Měl by být uveden jasný soubor důkazů, na základě kterých bylo DDP formulováno.

Metodika epidemiologické analýzy

Analýza se opírá o data spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), která jsou sbírána v rámci Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) a národních zdravotních registrů.

Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZS) – obsahuje data zdravotních pojištěnců v hospitalizační i ambulantní oblasti včetně kompletních dat o vykázaných diagnózách, procedurách a léčbě; v současnosti jsou k dispozici data za období 2010–2018.

Do registru jsou zahrnuti pacienti s diagnózami K85, B252, B263 vykázanými jako hlavní diagnóza.

- K85 Akutní zánět slinivky břišní
- B252 Cytomegalovirová pankreatitida
- B263 Parotitická pankreatitida

Střet zájmu a financování

KDP byl financován z projektu Klinické doporučené postupy (CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0008221). Financující subjekt ani vedení projektu (Garanční komise) nijak neovlivnili tvorbu KDP ani znění doporučení.

Střety zájmů (formulář je uvedený v Příloze D) všech členů pracovního týmu a expertního panelu jsou součástí projektové dokumentace. Potenciální konflikty zájmů všech stran zapojených do přípravy KDP

byly zjišťovány a písemně dokumentovány. Případný nežádoucí vliv protichůdných zájmů byl minimalizován skutečností, že řešerše, výběr, hodnocení literatury a přípravu podkladů pro rozhodnutí expertního panelu prováděli metodici nezávisle na členech tvůrčího týmu (klinicích).

Oponentura

První verze KDP byla předložena k oponentuře externím oponentům, odborníkům z oblasti intenzivní medicíny, radiologie, chirurgie a gastroenterologie. Po zapracování jejich připomínek byla vytvořena druhá verze KDP, která byla předložena k veřejné oponentuře, trvající 30 dnů. Připomínky byly zapracovány a vznikla třetí, finální verze KDP určena k publikaci.

Plánovaná aktualizace KDP

Aktualizace KDP je plánována za 5 let od publikace s použitím Národní metodiky pro tvorbu KDP.

2. Metodika adaptovaného doporučeného postupu NICE: Pancreatitis

Zdroj: Pancreatitis, NICE guideline [NG104]¹

Tento doporučený postup byl vyvinut v souladu s metodami uvedenými v NICE guideline manual.⁸

Vyhledávání

Review otázky byly vyvinuty pomocí rámce PICO (populace, intervence, komparátor a výstupy). Byly vyhotoveny plné literární řešerše, kritická hodnocení a přehledy důkazů u všech zadaných review otázek. Byla provedena systematická review za účelem identifikace všech publikovaných klinických důkazů relevantních pro review otázky. Studie publikované v jiných jazycích, než v angličtině nebyly přezkoumány. Všechna vyhledávání byla prováděna v Medline, Embase, The Cochrane Library a PsycINFO. Pro některé otázky byly použity další specifické databáze: CINAHL. Všechna vyhledávání byla aktualizována 28. září 2017. Nebyly vzaty v úvahu žádné příspěvky publikované po tomto datu. Hledání nepublikované literatury nebylo provedeno. Randomizované studie, nerandomizované intervenční studie a další observační studie (včetně diagnostických nebo prognostických studií) byly podle potřeby zahrnuty do hodnocení důkazů.

Hodnocení kvality studií a extrakce dat

Kontrolou názvů a abstraktů byly z příslušných výsledků vyhledávání identifikovány potenciálně relevantní studie pro každou review otázku. Poté byly získány plno-texty, které jsme srovnali s předem stanovenými kritérii pro zařazení a vyloučení. Kriticky jsme zhodnotili relevantní studie s použitím příslušného kontrolního seznamu pro design studie. Kvalitativní studie byly kriticky zhodnoceny s použitím GRADE CERQual pro hodnocení jistoty důkazů a NGC kontrolního seznamu pro hodnocení metodologické kvality.

Následně jsme extrahovali klíčové informace o metodách a výsledcích intervenčních studií pomocí „Evibase“, účelového softwaru NGC. Evibase vytváří souhrnné tabulky důkazů, včetně kritického

hodnocení. Vygenerovali jsme souhrny důkazů podle jednotlivých výstupů. Data k jednotlivým výstupům dle designu studie byla sečtena, analyzována a uvedena následujícím způsobem:

- Randomizovaná data byla v případě potřeby metaanalyzována a uvedena v tabulkách GRADE.
- Data z nerandomizovaných studií byla uvedena samostatně v tabulkách GRADE a metaanalýza nebyla proveditelná pro žádný z těchto důkazů.
- Diagnostické studie byly prezentované jako rozptyl hodnot v upravených tabulkách GRADE a žádná metaanalýza nebyla proveditelná.
- Kvalitativní data byla syntetizována napříč studiemi a prezentována jako souhrnná prohlášení s doprovodným hodnocením GRADE CERQual pro každé zjištění v review.

Pokud to bylo možné, byly metaanalýzy prováděny pomocí softwaru Cochrane Review Manager (RevMan5) pro sloučení dat ze všech studií pro každý jednotlivý výstup.

Většina analýz byla stratifikována podle věku (do 16 let a 16 let a více), což znamenalo, že různé studie s převládajícími věkovými skupinami v různých věkových vrstvách nebyly kombinovány a analyzovány společně.

Důkazy pro jednotlivé výstupy ze zahrnutých randomizovaných studií a případně nerandomizovaných intervenčních studií byly hodnoceny a předloženy pomocí modifikovaného nástroje „Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)“ vypracovaného mezinárodní pracovní skupinou GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). Software GRADEpro vyvinutý pracovní skupinou GRADE byl použit k posouzení kvality každého výstupu s přihlédnutím ke kvalitě individuální studie a výsledkům metaanalýzy. Každý výstup byl nejprve prozkoumán z hlediska těchto ukazatelů kvality: riziko zkreslení (bias), nepřímost, nekonzistence, nepřesnost, publikační zkreslení a další problémy. Publikační a jiné zkreslení bylo při hodnocení kvality zohledněno, pouze pokud bylo zjevné.

Celkové hodnocení kvality klinických důkazů pro jednotlivé výstupy

Jakmile byl výstup posouzen z hlediska všech ukazatelů kvality, které byly zmíněny výše, bylo pro jednotlivé výstupy vypočítáno celkové hodnocení kvality, které se pohybuje ve čtyřech stupních: velmi nízká kvalita, nízká kvalita, střední kvalita, vysoká kvalita. Důvody pro snížení hodnocení kvality jsou uvedeny v poznámkách pod čarou tabulek GRADE.

Nerandomizované intervenční studie začaly na nízké úrovni, takže jakékoliv snížení vedlo k hodnocení velmi nízké kvality.

Zjištění z kvalitativních studií byla hodnocena a prezentována pomocí přístupu „Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative Research“ (CERQual) vyvinutého projektovou skupinou GRADE-CERQual.

Závěry z klinických důkazů

Závěry z klinických důkazů jsou souhrnná prohlášení, která jsou uvedena pro každou zodpovězenou klinickou otázku a která shrnují klíčové rysy předložených důkazů o klinické účinnosti. Znění prohlášení

odráží jistotu, nebo nejistotu v odhadu účinků. Důkazy jsou prezentovány podle jednotlivých výstupů a zahrnují následující klíčové informace:

- Počet studií a počet pacientů pro každý výstup.
- Směr klinického významu (jestli je léčba prospěšná, nebo škodlivá ve srovnání s jinou, nebo mezi nimi není žádný rozdíl).
- Popis celkové kvality důkazů (GRADE celková kvalita/jistota důkazů)

Formulace doporučení

Doporučení byla vytvořena na základě interpretace dostupných důkazů tvůrčím týmem zdrojového doporučeného postupu, přičemž bylo zohledněno: léčebný přínos, možná rizika a náklady. Nejprve byl zvážen čistý klinický přínos nad možným poškozením (klinická účinnost) se zaměřením na nejdůležitější (kritické) výstupy. Hodnocení čistého klinického přínosu se řídilo důležitostí (významem) kladenou na jednotlivé výstupy (na základě hodnot a preferencí tvůrčího týmu) a jistotou tvůrčího týmu ohledně důkazů (kvalita důkazů). Poté tvůrčí tým posoudil, zda čistý klinický přínos odůvodňuje jakékoli rozdíly v nákladech mezi alternativními intervencemi.

Pokud byly klinické a zdravotně-ekonomické důkazy horší kvality, protichůdné nebo nebyly nalezeny, tvůrčí tým vytvořil doporučení na základě svého odborného stanoviska (názor expertů). Úvahy pro tvorbu doporučení založených na konsensu zahrnovaly zvážení přínosu a možného poškození, ekonomických nákladů ve srovnání s ekonomickými přínosy, současných zavedených postupů, doporučení v jiných doporučených postupech, také zvážení preferencí pacientů a otázek rovnosti. Konsensuální doporučení byla domluvena prostřednictvím diskuse tvůrčího týmu, který rovněž posoudil, zda je nejistota natolik velká, aby spolehlivě odůvodnila odklad tvorby určitého doporučení s přihlédnutím k možné újmě v souvislosti s nevytvořením doporučení.

Tvůrčí skupina zdrojového KDP zvážila „sílu“ každého doporučení, která se částečně řídí kvalitou důkazů, ale je koncepčně odlišná. Některá doporučení jsou „silná“, protože je tvůrčí tým přesvědčen, že drtivá většina zdravotnických a jiných odborníků a pacientů by zvolila konkrétní intervenci, pokud by důkazy posuzovala stejnými postupy jako autoři zdrojového KDP. Obecně tomu tak je, pokud přínosy jasně převažují nad možnou újmou pro většinu lidí a intervence je pravděpodobně nákladově efektivní. Často však existuje méně jednoznačná bilance mezi přínosy a riziky a někteří pacienti by si nevybrali daný zákrok, zatímco jiní ano. Za takových okolností je doporučení obecně slabší, i když je možné učinit silnější doporučení týkající se konkrétních podskupin pacientů.

Tvůrčí tým se při schvalování konkrétního znění doporučení zaměřil na následující faktory:

- Opatření, která musí zdravotníci učinit.
- Informace, které potřebují čtenáři vědět.
- Síla doporučení (například slovo „nabídněte“ bylo použito pro silná doporučení a „zvažte“ pro slabší doporučení).
- Zapojení pacientů (a v případě potřeby jejich pečovatелů) do rozhodování o léčbě a péči.
- Soulad s manuálem NICE.⁸

Oponentura

Tento doporučený postup byl předmětem šestitýdenní veřejné oponentury a zpětné vazby v rámci zajištění kvality a posouzení dokumentu. Všechny komentáře obdržené od registrovaných zúčastněných stran jsou zodpovězeny a zveřejněny na webových stránkách NICE.

Aktualizace doporučeného postupu

Po zveřejnění a v souladu s manuálem NICE⁸ prověří, zda vědecké důkazy významně pokročily, aby změnila jednotlivá doporučení a zda je potřebná aktualizace.

Financování

National Guideline Centre bylo pověřeno institutem NICE prací na tomto zdrojovém doporučeném postupu NICE.

3. Metodika adaptovaného doporučeného postupu AGA: Initial Management of Acute Pancreatitis

Zdroj: Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis, American Gastroenterological Association Institute²

Tento doporučený postup byl vyvinut v souladu s metodami uvedenými v manuálu „American Gastroenterological Association Institute Clinical Practice Guideline Development Process“.⁹

Vyhledávání a formulace klinických otázek

V rámci tvorby doporučeného postupu bylo připraveno systematické reivew literatury týkající se akutní včasné péče (prvních 72 hodin, max. 7 dní u některých způsobů léčby) pacientů s AP, se zaměřením na terapeutické intervence, které mají dopad na výstupy. Metody tvorby cílených klinických otázek, systematického zvažování a hodnocení kvality důkazů pro jednotlivé výstupy a hodnocení celkové kvality důkazů byly založeny na přístupu GRADE. Formát PICO byl použitý pro stanovení klinických otázek definováním specifické populace pacientů (P), intervence (I), komparátorů (C), a výstupů. Otázky a PICO elementy byly finalizovány modifikovanou metodou Delphi několika strukturovanými iteracemi až do dosažení shody (konsensu) mezi odborníky. Zkušený informační specialista provedl vyhledávání literatury pomocí následujících databází do února 2016: Medline, Embase, Cochrane a Health Technology Assessment. Všechna vyhledávání obsahovala vysoce sensitivní vyhledávací strategii k identifikaci randomizovaných studií. Byly zahrnuty pouze plně randomizované kontrolované studie (RCT) publikované v anglickém jazyce v předem specifikovaném časovém období. Vyloučeny byly veškeré studie zahrnující pediatrické populace, stejně jako dopisy, poznámky, případové studie, nebo komentáře a studie publikované v jiných jazycích.

Stanovení významu výstupů, hodnocení kvality studií, extrakce a analýza dat

Stanovení významu (důležitosti) jednotlivých výstupů a sestavení seznamu těch kritických a důležitých proběhlo a priori. Smrt, jedno- nebo vícečetné perzistentní orgánové selhání (> 48 hodin) a infikovaná

pankreatická a/nebo peripankreatická nekróza byly shledány jako významné klinické výstupy. Zařazení studií dle inkluzních kritérií zvažovali tři výzkumníci nezávisle na sobě a případné nesrovnalosti byly řešeny diskusí. Extrakce dat byla důkladně provedena odborníky na dané téma. Riziko zkreslení u jednotlivých studií bylo hodnoceno pomocí nástroje Cochrane. Kvalita důkazů pro jednotlivé výstupy a celkově pro každou PICO otázku byla hodnocena jako velmi nízká, nízká, střední nebo vysoká na základě metodiky GRADE; neshody byly vyřešeny diskusí. Všechny statistické analýzy byly vyhotoveny pomocí softwaru Review Manager (RevMan), verze 5.3 a Meta package verze R 2.13.0.

Celkové hodnocení kvality klinických důkazů pro jednotlivé výstupy

V doporučeném postupu uvádíme jednotlivé zaměřené otázky s PICO elementy a hodnocení důkazů separátně pro každou z nich. Uvádíme základní informace, kvantitativní výsledky s příslušnými narativními popisy pro doplnění kontextu výsledků, a souhrn důkazů s odůvodněním hodnocení kvality důkazů.

Formulace doporučení

Panel doporučeného postupu a autoři systematického review se setkali osobně dne 18. července 2017, kde diskutovali o zjištěních. Autoři doporučeného postupu následně formulovali doporučení. Ačkoli byla kvalita důkazů klíčovým faktorem při určování síly doporučení, panel také zvážil bilanci mezi přínosem a újmou u jednotlivých intervencí, hodnoty a preference pacientů a potřebné zdroje.

4. Aktualizace doporučení o infuzní terapii akutní pankreatitidy

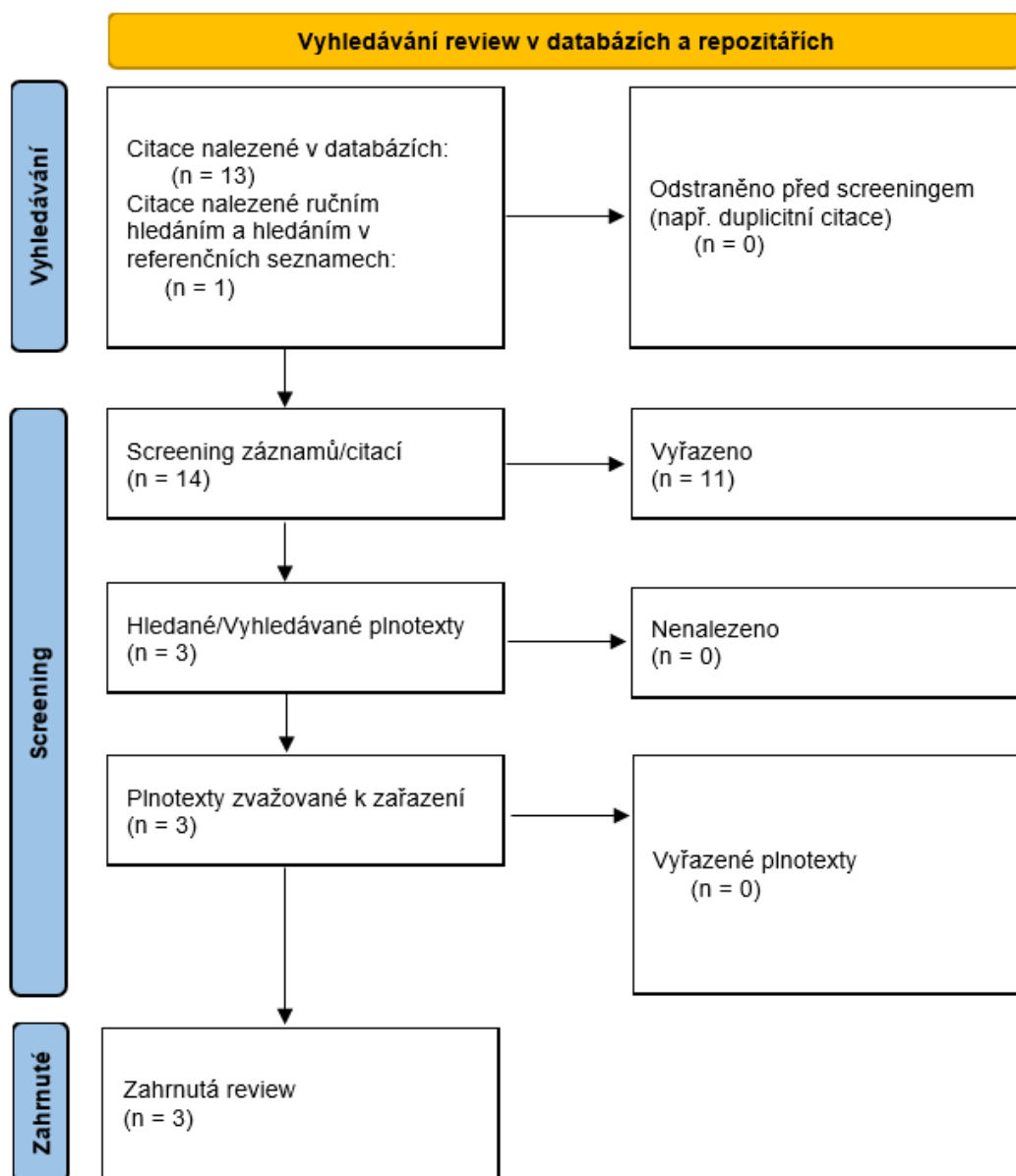
Pracovní tým rozhodl aktualizovat doporučení zdrojového dokumentu² o infuzní terapii akutní pankreatitidy z důvodu významného posunu v dostupných vědeckých důkazech v otázce účinnosti infuzní terapie akutní pankreatitidy s použitím Ringer-laktátu ve srovnání s fyziologickým roztokem. Informační specialista dne 20. července 2021 provedla systematické vyhledávání literatury v databázi Epistemonikos s limitací na systematická review publikována od roku 2016 (vzhledem k roku vyhledávání v rámci tvorby zdrojového doporučeného postupu), bez dalších omezení. Detailní vyhledávací strategie je uvedena v příloze B.

Review otázka: Je Ringer-laktát účinnější ve srovnání s fyziologickým roztokem při léčbě akutní pankreatitidy?

P (populace)	Akutní pankreatitida
I (intervence)	Ringer-laktát
C (komparátor)	Fyziologický roztok
O (výstup)	Všechny výstupy, např. letalita, délka hospitalizace, orgánové selhání
Typ studií	Systematická review efektivity

13 vyhledaných publikací jsme nahráli do citačního manažeru EndNote VX9.2 (Clarivate Analytics, Philadelphia, USA) a dva metodici nezávisle na sobě prověřili jejich názvy a abstrakty. Dvě publikace,^{10,11} které splňovaly soubor a priori stanovených kritérií pro vyhledávání, byly zahrnuty do fulltextového hodnocení. V rámci toho byly také shledány relevantními. Bylo provedeno i ruční vyhledávání a vyhledávání potenciálně relevantních publikací v referenčních seznamech zahrnutých review. Tak bylo nalezeno jedno relevantní systematické review.¹² Proces vyhledávání je přehledně zpracovaný v PRISMA diagramu na Obrázku 7 dle metodiky Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.¹³

Obrázek 7. PRISMA diagram výsledků vyhledávání



Kritické hodnocení relevantních systematických review

Dva metodici nezávisle na sobě zhodnotili zahrnutá SR s použitím nástroje JBI pro kritické hodnocení systematických review (Příloha C),¹⁴ následně provedli extrakci dat a syntézu, jejichž výsledky jsou narativně popsány níže a uvedeny v tabulce. V kapitole Doporučení je uvedeno GRADE hodnocení jistoty důkazů.

Narativní popis výsledků zahrnutých systematických review

Autoři systematického review Aziz¹⁰ z roku 2021 z USA v únoru 2021 prohledali Medline, Embase, Cochrane a Web of Science pro randomizované kontrolované studie (RCT) a kohortové studie srovnávající použití Ringer-laktátu a fyziologického roztoku v léčbě akutní pankreatitidy. Nalezli šest relevantních studií, z toho čtyři RCT a dvě retrospektivní kohortové studie s 549 participanty, které kriticky zhodnotili s použitím Cochrane Risk of Bias Tool a Newcastle Ottawa Scale. Závěrem několika meta-analýz bylo, že použití Ringer-laktátu v infuzní terapii AP snižuje letalitu, syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS), délku hospitalizace, vznik pankreatické nekrózy a přijetí na JIP. GRADE hodnocení jistoty důkazů nebylo provedeno.

Autoři systematického review Iqbal¹¹ z roku 2018 z USA/Pákistánu hledali RCT a jiné studie srovnávající použití Ringer-laktátu a fyziologického roztoku v léčbě akutní pankreatitidy Embase, Medline a Google Scholar do prosince 2017. Nalezli pět relevantních studií, z toho tři RCT a dvě retrospektivní kohortové studie s 428 participanty, které kriticky zhodnotili s použitím nástrojů Newcastle Ottawa Scale a Jadad Scale. Autoři provedli meta-analýzy pro letalitu a vznik SIRS do 24 hodin od hospitalizace a oba výstupy vykazaly zlepšení.

Autoři systematického review Di Martino¹² z roku 2021 ze Španělska prohledali Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, Science Citation Index, ClinicalTrials.gov a WHO ICTRP do května 2020 pro RCT studie srovnávající různé roztoky, rychlost podání, dávku a způsob podání při léčbě akutní pankreatitidy u dospělých. Celkově bylo zahrnuto 15 relevantních RCT s 1 073 participanty. Pro otázku srovnání účinnosti Ringer-laktátu a fyziologického roztoku zahrnuli tři RCT a dva konferenční abstrakty popisující RCT studie. U jednoho z abstraktů nebylo možné extrahovat žádné výsledky. U této otázky byly tedy zahrnuty celkem 4 publikace s 180 participanty. Autoři provedli kritické hodnocení studií dle Cochrane Risk of Bias Tool a provedli meta-analýzu pro výstupy: úmrtnost, vážné nežádoucí účinky, orgánové selhání, potřeba další invazivní intervence, endoskopická nebo radiologická drenáž, délka hospitalizace. Při použití Ringer-laktátu došlo ke snížení počtu vážných nežádoucích účinků a orgánového selhání.

Tabulka 7. Charakteristika zahrnutých systematických review a hlavní výsledky

Autor, rok publikace, stát, název	Review otázka/cíl	Období vyhledávání, databáze	Zahrnuté studie	Výsledky (RL vs. NS)	Shrnutí
Aziz, 2021 ¹⁰ USA	Zjistit účinnost Ringer-laktátu vs.	Do 8. února 2021 MEDLINE, Embase, Web	Retrospektivní kohortové studie: Aboelsoud	RR (95%CI) Úmrtnost 0,727 (0,312–1,691)	Všechny výstupy ve prospěch RL. Statistická významnost u délky

Autor, rok publikace, stát, název	Review otázka/cíl	Období vyhledávání, databáze	Zahrnuté studie	Výsledky (RL vs. NS)	Shrnutí
Lactated Ringer's vs normal saline for acute pancreatitis: An updated systematic review and meta-analysis	fyziologickéh o roztoku při akutní pankreatitid ě.	of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials	2016; Lipinski 2015 RCT: de Madaria 2017; Wu 2011; Lee 2020 Choosakul 2017	SIRS v 24.hod 0,694 (0,320–1,505) Délka hospitalizace -0,399 dne (-1,228–0,430) Pankreatická nekróza 0,808 (0,436–1,5) Přijetí na JIP 0.43 (0,221–0,835) Šok 0,36 (0,04–3,30) Akutní selhání ledvin 0,47 (0,07–3,04) Respirační insuficience 0,67 (0,09–5,20)	hospitalizace a přijetí na JIP.
Di Martino, 2021¹² Španělsko Systematic review and meta-analysis of fluid therapy protocols in acute pancreatitis: type, rate and route	Stanovit přínosy a rizika různých protokolů pro doplnění tekutin u akutní pankreatitidy, typy roztoků, rychlost podání, způsob podání.	Do 27. května 2020 The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, Science Citation Index, ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP	15 zahrnutých RCT srovnávajících různé roztoky, způsoby podání apod. Relevantní publikace pro toto review: Choosakul 2017, de Madaria 2017, Reddy 2014 (konferenční abstrakt), Vasudevan 2013 (konferenční abstrakt bez výstupů a bez následné publikace)	Úmrtnost OR 0,33, (0,03–3,27) Vážné nežádoucí účinky RR 0,48; (0,29–0,81) Orgánové selhání RR 0,49 (0,18–1,37) Potřeba další invazivní intervence RR 1,71 (0,20–14,53) Endoskopická nebo radiologická drenáž RR 3,00 (0,12–77,47) Délka hospitalizace MD -2,40 dne (-5,30–0,51)	Preferovat RL před NS (střední jistota důkazů). Redukce vážných nežádoucích účinků a orgánového selhání při použití RL.

Autor, rok publikace, stát, název	Review otázka/cíl	Období vyhledávání, databáze	Zahrnuté studie	Výsledky (RL vs. NS)	Shrnutí
			výstupů); Wu 2011		
Iqbal, 2018 ¹¹ USA a Pákistán Ringer's lactate versus normal saline in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis	Zjistit, jestli má výběr roztoku vliv na výstupy jako úmrtnost, SIRS a pankreatickou nekrózu.	Od ledna 2000 do prosince 2017 Embase, MEDLINE, Google Scholar	Retrospektivní kohortové studie: Aboelsoud 2016; Lipinski 2015 RCT: de Madaria 2017; Wu 2011; Choosakul 2017	OR (95%CI) Úmrtnost 0,61 (0,28–1,29) SIRS v 24 hod. 0,38 (0,15–0,98)	Při použití RL nižší úmrtnost a nižší incidence SIRS. Závěry ohledně SIRS výstup statisticky významné.

Legenda: RL = Ringer-laktát, NS = fyziologický roztok, RR = relativní riziko, OR = poměr šancí, CI = interval spolehlivosti, SIRS = systémová zánětlivá odpověď organismu, MD = průměrný rozdíl

Hodnocení jistoty důkazů dle GRADE

Z uvedených tří systematických review bylo pro hodnocení jistoty důkazů zvoleno SR od Azize a kol.¹⁰ z roku 2021. Studie zahrnuté v systematických review od Iqbal¹¹ a Di Martina¹² jsou rovněž zahrnuty i v systematickém review od Azize. Přestože toto SR bylo publikováno dříve než SR od Di Martina a kol., mělo aktuálnější vyhledávání (do února 2021 vs. do května 2020). Výsledek kritického hodnocení JBI nástrojem¹⁴ SR od Azize byl lepší (Příloha C) a meta-analýzy v něm uvedené byly vypracovány pro nejvyšší počet výstupů. Proto jsme je zvolili jako výchozí zdroj pro hodnocení jistoty důkazů dle GRADE pro otázku srovnání účinnosti Ringer-laktátu vůči fyziologickému roztoku v rámci tohoto KDP. Aziz a kol.¹⁰ sice nevyhodnotili jistotu důkazů pomocí GRADE, ale poskytli všechny potřebné údaje. Hodnocení jistoty důkazů dle systému GRADE doplnili metodici KDP a je uvedeno v hlavním textu u příslušného doporučení.

Při hodnocení rizika zkreslení jsme vycházeli z hodnocení primárních studií autory zdrojového systematického review, kteří použili Cochrane Risk of Bias tool a Newcastle-Ottawa scale. Při hodnocení nepřesnosti jsme vycházeli z intervalů spolehlivosti a testů heterogenity uvedených autory. Hodnocení publikačního zkreslení vycházelo z autory provedeného „funnel plot“, které ale nebylo dostupné pro všechny výstupy. Přímost jsme hodnotili na základě údajů dostupných v plnotextu systematického review. Většina výstupů byla snížena o minimálně tři stupně (o jeden pro riziko zkreslení a o dva pro nepřesnost) a jistota důkazů byla velmi nízká, proto jsme shledali jako nepodstatné doplňovat některé chybějící informace (např. chybějící funnel plots pro ostatní výstupy). Ačkoliv autoři systematického review nesprávně slučovali RCT a observační studie, pro riziko zkreslení,

malý počet participantů ve studiích, nižší počet zahrnutých studií a široké intervaly spolehlivosti se nejeví přínosné přepočítat odhady účinku pro jednotlivé designy studií. Odhady účinku, které byly kombinované pro RCT a observační studie, jsme ponechali původní a doplnili jistotu důkazů. V budoucnu by autoři neměli slučovat RCT a nerandomizované studie.

Doporučení

V této části jsou prezentována doporučení z nalezených zahraničních kvalitních doporučených postupů. Každá následující podkapitola začíná stanovením klinické otázky narativně i ve formě PICO a formulovaným doporučením se symboly pro úroveň jistoty důkazů a síly doporučení dle metodiky GRADE. Poté následuje souhrn vědeckých důkazů a zdůvodnění doporučení. Tyto části jsou překladem zdrojových KDP. Zdroj konkrétního doporučení je vždy uvedený pod tabulkou s doporučením. Jedno z uvedených doporučení (doporučení 5 ve 2. podkapitole) bylo vytvořeno de novo na základě systematického vyhledávání důkazů a formulováno autorským týmem tohoto KDP.

1. Etiologie akutní pankreatitidy a identifikace příčiny

Akutní pankreatitida může vzniknout z mnoha různých příčin. V západním světě jsou to především žlučové kameny a nadměrná konzumace alkoholu, které způsobují zhruba 80–90 % všech případů.

Ostatní příčiny, které odpovídají za zbylých 10–20 % případů zahrnují léky, metabolické příčiny, kouření, autoimunitní, mechanické (tupá poranění břicha), iatrogenní (po endoskopickém výkonu – ERCP, enteroskopie nebo pooperační), anatomické nebo funkční abnormality (pancreas divisum, striktury nebo nádory pankreatického vývodu, stenózy Vaterské papily nebo dysfunkce Oddiho svěrače, divertikly v blízkosti papily), infekce a toxiny. Mezi vzácné příčiny patří například ischemie (v kardiokirurgii nebo u závažné systémové hypotenze). Malý počet případů bude nutno i nadále označovat jako idiopatické, tj. bez zjevné etiologie. V takových případech je nutno zvažovat a vyšetřit genetické riziko, a to i v případě negativní rodinné anamnézy, obzvláště u mladších pacientů.

Nalezení příčiny akutní pankreatitidy si žádá systematický přístup, jehož smyslem je předcházení dalším záchvatům, zmírnění potíží a zlepšení kvality života. Cílem tohoto review je určit, který diagnostický test pomůže odhalit příčinu akutní pankreatitidy tam, kde její etiologie nebyla diagnostikována testy základními (tzn. anamnézou alkoholu nebo genetických příčin, ultrazukovými známkami cholelitiázy nebo laboratorním průkazem metabolické příčiny).

Klinická otázka 1

Je klinicky a ekonomicky efektivní pátrat po etiologii akutní pankreatitidy, abychom předešli opakujícím se záchvatům u lidí, u nichž etiologie není potvrzena pomocí základních vyšetření?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s akutní pankreatitidou a etiologií nepotvrzenou základními testy (tzn. anamnéza konzumace alkoholu nebo genetických příčin, ultrazvuk na žlučové kameny a vyšetření krve na metabolické příčiny)
I	INTERVENCE	Stanovení etiologie akutní pankreatitidy jedním z následujících testů: Anamnéza: léková, příznaky dysfunkce Oddiho svěrače Laboratorní testy: autoprotilátky, protilátky, serologické testy, hyperkalcémie, hypertriglyceridémie

		Testy DNA Endoskopická ultrasonografie (EUS) žlučníku a žlučovéhoodu, EUS s duodenoskopií MRCP, MRCP se sekretinem Kombinace testů
C	KOMPARACE	Žádné testy
O	VÝSTUPY	Zásadní výstupy: - Kvalita života - Úmrtnost na pankreatitidu - Počet opakovaných testů Důležité výstupy: - Jakákoli hospitalizace v souvislosti s akutní pankreatitidou (včetně recidiv) - Potvrzení etiologie nebo identifikace příčiny - Nežádoucí účinky vyšetřování
	DESIGN STUDIÍ	Randomizované klinické studie (RCT), systematické přehledy RCT. Pokud nebudou nalezeny dostatečné důkazy pro vytvoření doporučení v RCT, budou zahrnuty nerandomizované kontrolované studie.

Doporučení 1 a 2

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1. Nelze předpokládat alkoholovou etiologii akutní pankreatitidy pouze na základě údajů, že dotyčný alkohol užívá.	DDP		DDP	
2. Pokud byl vyloučen alkohol i cholelitiáza jako příčiny akutní pankreatitidy u konkrétního pacienta, je na místě vyšetřit další možné etiologie, jako například: - poruchy metabolismu (hyperkalcémie nebo hypertriglyceridémie) - léky - mikrolitiázu - hereditární příčiny - autoimunitní pankreatitidu - tumory pankreatu nebo Vaterské papily - anatomické anomálie (pancreas divisum)	DDP		DDP	

Zdroj doporučení: NICE.¹ DDP = Doporučení dobré praxe

Komentář autorů KDP

Po vyloučení nejběžnějších příčin akutní pankreatitidy, včetně poruch metabolismu, je na místě zvážit i příčiny vzácnější. V akutním stadiu těžké akutní pankreatitidy to má význam především tam, kde by výsledek vyšetření změnil bezprostřední léčebný postup (např. u virových nebo polékových etiologií).

Akutní virová pankreatitis se může vyskytovat s největší pravděpodobností u pacientů imunosuprimovaných, postihuje však vzácně i imunokompetentní jedince. Dalším důležitým etiologickým činitelem vzniku akutní pankreatitidy mohou být léky, obzvláště pokud jejich nové nasazení je v časové souvislosti se vznikem obtíží. Příčinná souvislost se prokazuje obtížně – reexpozicí podezřelému léku, což se v praxi provádí zřídka, pouze pokud daný lék nelze nahradit jiným. Rekurence onemocnění po návratu k podezřelému léku je považována za důkaz příčinné souvislosti a daný preparát by měl být z medikace vyřazen. Níže uvádíme tabulku nejběžnějších virových a nejčastějších lékových vlivů, jež jsou asociovány s rozvojem akutní pankreatitidy. Léků s možnou asociací je velmi mnoho a jejich výčet přesahuje rámec těchto doporučení.

Víry ¹⁵	Hepatitis A,B,C,D,E, coxsackie, echoviry, CMV, VZV, virus parotitidy, virus spalniček, HIV, HSV, EBV, SARS-Cov-2
Léky ^{16–18}	Kyselina valproová, L-asparagináza, 5-aminosalicylová kyselina, azathioprin, atorvastatin, rosuvastatin, hydrochlorothiazid, codein, 5-fluorouracil, bortezomib, nilotinib, amoxicillin-klavulanát, trimetoprim-sulfamethoxazol, ciprofloxacin, azithromycin, clindamycin, clarithromycin, dexamethazon, prednison, sitagliptin, canagliflozin, cyklofosfamid, venlafaxin, sertralin, ...

K přínosu radiodiagnostiky pro určení příčiny akutní pankreatitidy lze říci, že přes současnou absenci standardních postupů v průkazu dalších příčin akutní pankreatitidy nám recentní literatura poskytuje přinejmenším náhled na výtěžnost samotných laboratorních testů a zobrazovacích metod. Endosonografie pankreatu je schopna identifikovat potenciální etiologii u většiny pacientů s idiopatickou akutní pankreatitidou a odhalit především biliární původ nebo chronickou pankreatitidu (12 %), ale také novotvary (až u 2 % pacientů).¹⁹ Z pohledu diagnostiky pancreas divisum pomocí MRCP a endosonografie dosahují obě metody vysoké diagnostické úspěšnosti (AUC HSROC 0,9–0,97).²⁰ MRI může být klinicky užitečnější pro hodnocení pacientů s podezřením na autoimunitní pankreatitidu ve srovnání s CT, a to zejména pro odlišení jejich fokálních forem od duktálního adenokarcinomu (dle metaanalýzy MR dosahuje 83 % senzitivity a 97 % specifity, CT má pouze 59 % senzitivitu při velmi vysoké specifitě až 99 %).²¹ V doporučeních opakovaně zmíněná sekretinová MRCP je v podmínkách České republiky v současné době prováděna zcela výjimečně. Důvodem je, že v České republice není registrován přípravek s danou účinnou látkou, a dále přípravky dostupné v rámci Evropské unie (např. Secrelux; SanoChemia, Neuss, Germany) nejsou pro danou indikaci (aplikace sekretinu v průběhu MRCP vyšetření) registrovány. Použití je tak stále „off label“. ²² Racionálním diagnostickým přístupem je tak využití primárně endosonografie a v další řadě magnetické rezonance pro diferenciální diagnostiku příčin idiopatické pankreatitidy. Pro tento algoritmus bohužel neexistují nákladové analýzy v ČR a pravděpodobně ani v zahraničí.

Souhrn důkazů

Klinické a ekonomické důkazy

Byly hledány randomizované či nerandomizované kontrolované studie hodnotící účinnost testů k identifikaci etiologie akutní pankreatitidy u lidí bez anamnézy abúzu alkoholu nebo genetických příčin, bez žlučnickových kamenů a metabolických příčin. Žádné relevantní studie nebyly nalezeny.

Odůvodnění doporučení

Vzájemné porovnání různých klinických výstupů

Za zásadní pokládáme následující výstupy: kvalitu života, úmrtnost související s pankreatitidou a počet opakovaných testů.

Následující parametry považujeme za důležité: hospitalizace v souvislosti s pankreatitidou (recidivy, diagnostický pobyt k určení etiologie, komplikace vyšetření). Nebyly nalezeny žádné relevantní klinické studie, a tím ani příslušné důkazy.

Kvalita klinických důkazů

Žádné relevantní klinické studie nebyly nalezeny.

Porovnání klinických výhod a nevýhod

Žádné relevantní studie nebyly na toto téma nalezeny, a tvůrčí skupina zdrojového KDP proto nebyla schopna stanovit klinickou efektivitu podrobného vyšetření etiologie akutní pankreatitidy u pacientů, které nebylo možno jednoduše etiologicky zařadit na základě anamnézy užívání alkoholu a genetických příčin, ultrazvukovým vyšetřením na cholelitiázu a základním vyšetřením metabolických příčin. Tvůrčí skupina zdrojového KDP však považuje za užitečné na toto téma vytvořit doporučení ke zvýšení povědomí klinických lékařů o možných jiných etiologiích. Tvůrčí skupina zdrojového KDP se tedy rozhodla pro tvorbu doporučení konsenzuálního za účelem zdůraznění skutečnosti, že u pacientů, kde byly vyloučeny problémy s alkoholem a žlučové kameny jako příčina akutní pankreatitidy, přicházejí etiologicky v úvahu například hyperkalcémie, hypertriglyceridémie, léky, mikrolitiáza, dědičné faktory, autoimunitní pankreatitida, nádory slinivky nebo Vaterské papily, anatomické anomálie (pancreas divisum), infekce a metabolické příčiny.

Tvůrčí skupina zdrojového KDP se shodla, že je důležité zdůraznit, že pacient, který pije alkohol nemusí nutně mít akutní pankreatitidu způsobenou alkoholem. Měly by být zváženy i další potenciální příčiny.

Ekonomická efektivita

Nebyla nalezena žádná zdravotně ekonomická studie, která by se tímto tématem zabývala. Vzhledem k absenci klinických důkazů nemohla tvůrčí skupina zdrojového KDP zhodnotit ekonomickou efektivitu testování etiologie akutní pankreatitidy, ale shledala důležitým upozornit klinické lékaře, že potenciálních etiologií je celá řada. Vzhledem k tomu, že nebylo doporučeno žádné specifické testování, není možno vyčíslit náklady.

Tato doporučení by mohla zlepšit povědomí o různorodosti příčin akutní pankreatitidy, což by mohlo potenciálně vést k přesnějším diagnózám, zkvalitnění léčby, snížení počtu pozdě či špatně diagnostikovaných případů a k menšímu výskytu nežádoucích účinků léčby. Ačkoli zatím nejsou dostupná žádná data, která by byla schopna vyčíslit možný přínos, je možné očekávat zlepšení jak klinických, tak ekonomických výsledků.

Při podrobné diagnostice možných příčin akutní pankreatitidy je nutno zvážit pravděpodobnost pozitivního výsledku daného testu současně s náklady na jeho provedení.

Další fakta hodná zřetele

Výskyt akutní pankreatitidy v České republice je zhruba 7 500–8 000 případů za rok, zhruba $\frac{1}{3}$ je léčena na jednotkách intenzivní péče. Podle literatury je přibližně 50 % případů způsobeno žlučovými kameny, 25 % alkoholem a 25 % dalšími faktory.

Tvůrčí skupina zdrojového KDP se shoduje na tom, že je zapotřebí studií na toto téma, nicméně se obává, že bez formulovaných doporučení by mohla etiologická diagnóza některých případů trvat až roky. Proto bylo vytvořeno toto doporučení, které zdůrazňuje, že podrobným vyšetřením může být stanovena diagnóza základní příčiny onemocnění, například u dědičných či autoimunitních případů.

2. Typy nitrožilních tekutin k resuscitaci pacientů s akutní pankreatitidou

Akutní pankreatitida je zánětlivý stav, v jehož důsledku se rozvíjí deplece tělesných tekutin (hypovolémie) při jejich úniku z cév do tkání (slinivka a okolí, retroperitoneum), do atonické trávicí trubice, při nedostatečném příjmu per os a jejich ztrátách zvracením. Tekutinová resuscitace, zejména na počátku onemocnění, směřuje k obnově objemu cirkulující tekutiny potřebné k prokrvení životně důležitých orgánů a k zábraně jejich selhání.

K dispozici je mnoho různých roztoků k intravenóznímu podání, přičemž hlavními dvěma třídami jsou krystaloidy a koloidy. Při absenci jasných doporučení stran výběru optimálního roztoku může být klinická praxe velmi variabilní. Stávající doporučení poskytují rozporné údaje pro iniciální tekutinovou resuscitaci. Například doporučení British Society of Gastroenterology neposkytují žádné vyjádření k typu podávaných tekutin, zatímco např. expertní doporučení American College of Gastroenterology považují za roztok volby Ringerův laktátový (Hartmannův) roztok.

Cílem tohoto review je poskytnout doporučení pro volbu roztoku k iniciální tekutinové resuscitaci u pacientů s akutní pankreatitidou.

Klinická otázka 2

Jaké jsou cíle intravenózní tekutinové resuscitace v iniciální léčbě nemocných s akutní pankreatitidou?

P	POPULACE/PACIENT	Nemocní s akutní pankreatitidou
I	INTERVENCE	Cílená tekutinová léčba (goal directed therapy) 3–5ml/kg/h Ringerova laktátu na 24–48 hodin
C	KOMPARACE	Jakýkoliv jiný režim podávání IV tekutin
O	VÝSTUPY	Potřeba intervence pankreatických nekróz, délka pobytu v nemocnici, selhání jednoho nebo více orgánů, výskyt infikované (peri)pankreatické nekrózy, úplná nekróza pankreatu, perzistující orgánové selhání (jednoho orgánového systému) nebo perzistující multiorgánová dysfunkce, letalita
	DESIGN STUDIÍ	RCT

Doporučení 3 a 4

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
3. Navrhujeme zvážit léčbu krystaloidními roztoky řízenou fyziologickými cíli (goal-directed therapy).	⊕⊕⊕⊕	↑?
4. Navrhujeme nepoužívat hydroxyethylškrob pro tekutinovou resuscitaci pacientů s akutní pankreatitidou.	⊕⊕⊕⊕	↓?

Zdroj doporučení: American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis²

Komentář autorů KDP

Těžká akutní pankreatitis je charakterizována přítomností systémové zánětlivé reakce pocházející z oblasti slinivky břišní, a tím se hemodynamické změny s ní spojené svou patofyziologií nejvíce blíží sepsi, případně septickému šoku, který je v úvodu akutní pankreatitidy často kombinován s hypovolemií. Z tohoto důvodu se, při nedostatku kvalitních dat specifických pro pankreatitidu, jeví jako přijatelná analogie s léčbou sepse, včetně užití podobných léčebných fyziologických cílů. Současná doporučení pro léčbu sepse (Surviving Sepsis Campaign 2021)²³ navrhuje v rámci obecné intenzivní péče o tyto nemocné sledování markerů perfuze – zejména kapilárního návratu a hodnoty laktátu – s cílem jejich normalizace. U pacientů se známkami hypoperfúze nebo v šoku je doporučováno začít léčbu neodkladně podáním krystaloidního roztoku rychlostí cca 30 ml / kg / 3 hodiny a léčbu individualizovat pomocí dynamické odpovědi na podávané tekutiny (hemodynamická odpověď na podaný bolus tekutin nebo na pasivní elevaci dolních končetin, měření tepového objemu, jeho variace, variace pulzové vlny nebo echokardiografie).

Souhrn důkazů

Podávání tekutin s cílem zabránit hypovolémii a hypoperfuzi orgánů je dlouhodobě uznávaným základním kamenem iniciální léčby akutní pankreatitidy, nicméně důkazů pro tento postup je relativně málo. Bylo studováno velké množství různých roztoků a režimů jejich podávání. Na rozvoji hypovolémie u akutní pankreatitidy se může podílet celá řada faktorů včetně úniku tekutiny do třetího prostoru. Hypovolémie přispívá k poškození ledvin a selhání oběhu a může způsobit nebo zhoršit postižení mikrocirkulace samotného pankreatu, a tím přispět k rozvoji pankreatických a peripankreatických nekróz. Z těchto důvodů se veškerá doporučení shodují na důležitosti tekutinové resuscitace v počátečním stádiu akutní pankreatitidy jako prevenci uvedených komplikací.

V literatuře bylo nalezeno 7 randomizovaných studií,²⁴ které se tekutinovou resuscitací zabývaly, 4 z nich byly zaměřeny na léčbu řízenou podle fyziologických cílů (goal-directed therapy). Ta spočívá v podávání intravenózních tekutin směřujícím k dosažení určitých klinických a biochemických cílů – známek perfuze (např. srdeční frekvence, střední arteriální tlak, centrální žilní tlak, diuréza, hladina urey nebo hematokrit).

Zatímco předem stanovené cíle byly přesně definovány pro léčbu sepse, jejich užití v rámci jiných onemocnění se vyznačuje značnou heterogenitou cílů i protokolů, takže nedávno publikované systematické review nenachází mnoho kvalitních důkazů pro použití rozličných kombinací léčebných cílů a metod k jejich dosažení. U pacientů se sepsí, která má některé fyziologické rysy podobné s akutní pankreatitidou, byla léčba zaměřená na fyziologické cíle (goal-directed therapy) spojena se snížením letality.²⁵ Ve srovnání s necílenou léčbou goal-directed therapy u akutní pankreatitidy nevedla k signifikantnímu snížení letality, prevenci rozvoje nekróz pankreatu nebo ke snížení perzistujícího orgánového selhání. Přesto panel odborníků doporučuje uvážlivé podávání tekutin směřující k dosažení fyziologických cílů (goal-directed therapy). Na druhé straně je nutno mít na paměti, že příliš agresivní tekutinová léčba může být asociována s nežádoucími účinky v podobě respiračních komplikací a abdominálního kompartment syndromu.^{26,27} Obecně, kvalita důkazů pro tato tvrzení je velmi nízká, zejména z důvodu nejednotnosti ve výstupech jednotlivých studií (především nerozlišování

přechodného a trvalého orgánového poškození) a dále pro nízký počet relevantních randomizovaných studií, hodnocení výstupů (detection bias) a nedostatečné zaslepení (performance bias). Vytvoření specifických doporučení na toto téma bylo nemožné kvůli nedostatku dat z randomizovaných studií, jež by definovaly optimální počáteční rychlost podávaných tekutin, jejich celkové množství a trvání.

V literatuře se vyskytuje několik studií,²⁴ které se specificky zabývají použitím hydroxyethylškrobu (HES) pro tekutinovou resuscitaci u akutní pankreatitidy. Doporučení tvůrčí skupiny zdrojového KDP proti použití HES je založeno na dvou studiích,^{28,29} v nichž nedošlo ke zlepšení letality při užití HES proti kontrolní skupině bez něj. V jedné ze studií byla nalezena signifikantně zvýšená incidence multiorgánového selhání při použití HES (odds ratio: 3,86; 95% interval spolehlivosti: 1,24–12,04). V těchto studiích nebyly bohužel hodnoceny další významné výstupy jako rozvoj nekróz nebo perzistujícího orgánového selhání. Tyto závěry z menších studií u akutní pankreatitidy odrážejí současné poznatky u kriticky nemocných, kde byl HES jako resuscitační tekutina prakticky opuštěn.³⁰

Podrobné informace o zahrnutých studiích a GRADE hodnocení jistoty důkazů je uvedeno v příloze E v tabulkách P1–P3 (viz přílohy, Klinická otázka 2).

Klinická otázka 3

Tekutinová resuscitace je základem léčby v iniciálním stadiu akutní pankreatitidy, zejména její těžké formy. Volba správného roztoku je tedy zásadně důležitá. Užívají se roztoky krystaloidní, konkrétně nejvíce fyziologický roztok (0,9% roztok chloridu sodného) a roztoky vyvážené (balancované), které více odpovídají složení séra, nejčastěji Ringerův laktátový roztok. Existuje řada fyziologických, preklinických a retrospektivních dat nasvědčujících tomu, že užívání fyziologického roztoku může být spojeno s nežádoucími účinky – zejména v podobě sníženého průtoku krve ledvinami s následným poklesem renálních funkcí, rozvoje metabolické acidózy, zvýšení zánětlivé aktivity, vazodilatace, snížené odpovědi na inotropní látky a zvýšené letality.³¹ Klinická data jsou v tomto ohledu nejednotná a rozporná a jasné důkazy, které by svědčily pro volbu některého z roztoků, zatím neexistují. Doporučení bylo vytvořeno de novo na základě systematického vyhledávání literatury, které je podrobně popsáno v podkapitole 4. Aktualizace doporučení o infuzní terapii akutní pankreatitidy.

Jaký krystaloidní roztok zvolit pro tekutinovou resuscitaci nemocných s akutní pankreatitidou?

P	POPULACE/PACIENT	Nemocní s akutní pankreatitidou
I	INTERVENCE	Ringerův laktátový roztok
C	KOMPARACE	Fyziologický roztok
O	VÝSTUPY	Letalita, SIRS, délka hospitalizace, rozvoj pankreatické nekrózy, šoku, příjem na JIP, akutní selhání ledvin, respirační insuficience
	DESIGN STUDIÍ	RCT

Doporučení 5

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
5. Navrhujeme zvážit použití Ringerova laktátového roztoku proti roztoku fyziologickému pro iniciální tekutinovou léčbu akutní pankreatitidy.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdroj doporučení: Autorský tým tohoto KDP

Předpokládaný účinek Ringerova roztoku proti roztoku fyziologickému

Očekávaným efektem vyváženého (balancovaného) roztoku (Ringerův laktátový roztok) je vyhnout se předpokládaným nežádoucím účinkům roztoku fyziologického (viz výše). Efekt změny složení krystaloidních roztoků je nejistý, resp. bude pravděpodobně malý.^{31–33}

Nejsou očekávány žádné nežádoucí účinky intervenčního roztoku.

Výsledek srovnání účinků studovaných roztoků

Všechny klinické výstupy (letalita, délka pobytu, příjem na JIP, rozsah pankreatické nekrózy, rozvoj poškození ledvin, respirační insuficience) svědčí ve prospěch podávání Ringerova laktátu oproti fyziologickému roztoku.

Oba srovnávané roztoky jsou v běžném klinickém použití a změna v jejich užívání upřednostňující Ringerův laktátový roztok je zcela přijatelná jak z hlediska medicínského, finančního, etického, tak i z hlediska dostupnosti obou roztoků. Nepředpokládáme žádné překážky v implementaci závěrů porovnání obou roztoků.

Jistota důkazů

Jistota důkazů pro všechny výstupy (letalita, délka pobytu, příjem na JIP, rozsah pankreatické nekrózy, rozvoj poškození ledvin, respirační insuficience) je nízká až velmi nízká. Důkazy pro všechny výstupy byly sníženy pro významné zkreslení (bias) a pro nepřesnost (imprecision), v případě letality (observační studie), rozvoje SIRS a délky pobytu navíc i pro inkonzistenci.

Při tvorbě tohoto doporučení bylo přihlédnuto i k velkým studiím,

srovnávajícím tyto roztoky u jiných populací nemocných, které prokázaly nižší úmrtnost nebo nižší výskyt kompozitního výstupu letality a/nebo potřeby náhrady funkce ledvin a perzistující renální dysfunkce u pacientů léčených balancovaným roztokem v porovnání s roztokem fyziologickým.³²

Tabulka 8. Hodnocení jistoty důkazů dle GRADE pro srovnání účinnosti Ringer-laktátu a fyziologického roztoku u akutní pankreatitidy

Výstupy	Očekávaný absolutní účinek* (95% CI)		Relativní účinek (95% CI)	Počet participantů (studií)	Jistota důkazů (GRADE)
	Riziko fyziologický roztok	Riziko Ringer-laktát			
Letalita (RCT)	16 z 1 000	9 z 1 000 (2 to 49)	RR 0,55 (0,10 to 3,07)	248 (4 RCT)	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ ^{a,b}
Letalita (observační)	124 z 1 000	116 z 1 000 (16 to 795)	RR 0,93 (0,13 to 6,39)	301 (2)	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ ^{a,b,c,d}
Letalita (spojení 4 RCT a 2 observačních studií)	82 z 1 000	59 z 1 000 (25 to 138)	RR 0,727 (0,312 to 1,691)	549 (6)	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ ^{a,e}
SIRS (alespoň 2 orgány) v 24 hod.	286 z 1 000	197 z 1 000 (91 to 431)	RR 0,69 (0,32 to 1,51)	248 (4 RCT)	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ ^{a,b,f}
Délka hospitalizace (spojení 4 RCT a 1 observační studie)	Průměrná délka hospitalizace byla 6,18 dnů	Průměrná délka hospitalizace byla 6,04 dnů	MD: 0,399 dnů méně (1,228 méně po 0,43 dnů více)	288 (5)	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ ^{a,b,g}

Výstupy	Očekávaný absolutní účinek* (95% CI)		Relativní účinek (95% CI)	Počet participantů (studií)	Jistota důkazů (GRADE)
	Riziko fyziologický roztok	Riziko Ringer-laktát			
Pankreatická nekróza (spojení 3 RCT a 1 observační studie)	205 z 1 000	166 z 1 000 (89 to 307)	RR 0,808 (0,436 to 1,500)	214 (4)	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ ^{a,b}
Příjem na JIP	288 z 1 000	124 z 1 000 (64 to 240)	RR 0,430 (0,221 to 0,835)	127 (3 RCT)	⊕⊕○○ NÍZKÁ ^{a,h}
Šok	44 z 1 000	16 z 1 000 (2 to 147)	RR 0,36 (0,04 to 3,30)	87 (2 RCT)	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ ^{a,b}
Akutní selhání ledvin	67 z 1 000	31 z 1 000 (5 to 203)	RR 0,47 (0,07 to 3,04)	87 (2 RCT)	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ ^{a,b}
Respirační insuficience	44 z 1 000	30 z 1 000 (4 to 231)	RR 0,67 (0,09 to 5,20)	87 (2 RCT)	⊕○○○ VELMI NÍZKÁ ^{a,b}

Zkratky: CI = interval spolehlivosti, RCT = randomizovaná kontrolovaná studie, JIP = jednotka intenzivní péče, SIRS = systémová protizánětlivá odpověď, RR = relativní riziko

Vysvětlivky

- Hodnocení sníženo o jeden stupeň z důvodu rizika zkreslení.
- Hodnocení sníženo o dva stupně pro nepřesnost studií z důvodu širokého intervalu spolehlivosti a nízkého počtu participantů.
- Hodnocení sníženo o dva stupně z důvodu inkonzistence pro heterogenitu studií $I^2 = 80\%$.
- Zahrnuty jen dvě studie.
- Hodnocení sníženo o jeden stupeň pro nepřesnost studií z důvodu širokého intervalu spolehlivosti. Zároveň sníženo o další stupeň pro kombinaci RCT a observačních studií a riziko zkreslení spojené s designem observačních studií.
- Hodnocení sníženo o jeden stupeň z důvodu inkonzistence pro heterogenitu $I^2 = 43,9\%$.
- Hodnocení sníženo o dva stupně z důvodu inkonzistence pro heterogenitu studií $I^2 = 81\%$.
- Hodnocení sníženo o jeden stupeň pro nepřesnost z důvodu menšího počtu pacientů.

Odůvodnění doporučení

Po zvážení všech přímých i nepřímých důkazů považujeme prokázaný účinek Ringerova laktátového roztoku za dostatečný pro tvorbu slabého doporučení ve prospěch jeho použití jako roztoku první volby. Toto doporučení je založeno i na důkazech možných nežádoucích účinků spojených s použitím fyziologického roztoku a při zanedbatelných nežádoucích účincích spojených s Ringerovým roztokem. Tvorbu doporučení dále podporuje to, že jsou tyto dva typy roztoků materiálně, finančně, personálně, eticky a z hlediska dostupnosti a preferencí pacientů prakticky rovnocenné. Pro tvorbu silného doporučení je za potřebí dalších kvalitních velkých RCT studií.

Implementace doporučení a její hodnocení

Vzhledem k obecné dostupnosti obou roztoků nepředpokládáme problémy s implementací tohoto doporučení. Pacienti s akutní pankreatitidou by měli být iniciálně léčeni převážně Ringerovým laktátovým roztokem. Jejich zastoupení má být tedy větší než 50 %.

Podněty pro budoucí výzkum

Pro tvorbu silného doporučení týkajícího se rozdílu mezi Ringerovým laktátovým a fyziologickým roztokem by bylo zapotřebí velké RCT na dostatečném počtu pacientů. Vzhledem k tomu, že ani studie na neselektované populaci kriticky i méně závažně nemocných nepřinesly v tomto smyslu jednoznačný výsledek mj. i pro nedostatečně velký soubor pacientů, je poměrně málo pravděpodobné, že se u podstatně méně četné subpopulace nemocných s akutní pankreatitidou podaří dostatečně velký soubor shromáždit.

3. Profylaktické podávání antibiotik k prevenci infekce u akutní pankreatitidy

Akutní pankreatitida je způsobena zánětem slinivky, která má jak trávicí, tak endokrinní funkci. U těžkých forem pankreatitidy část slinivky nebo tkáně v jejím okolí odumře a vzniklá nekróza se může komplikovat infekcí. Infikovaná nekróza má vyšší morbiditu i letalitu než nekróza neinfikovaná (sterilní). Proto je dosud běžnou klinickou praxí, že se pacientům s akutní nekrotizující pankreatitidou bez prokázané infekce podávají profylakticky antimikrobiální léky se záměrem předejít rozvoji infikované nekrózy.

Antimikrobiální profylaxe však může mít negativní důsledky včetně selekce mikroorganismů s mnohočetnou rezistencí na antibiotika. Následná infekce těmito rezistentními organismy je hůře léčitelná, což může vést k vyšší úmrtnosti.

Názory na to, zda antimikrobiální profylaxe vede ke snížení letality akutní pankreatitidy, jsou protichůdné, což se odráží i v současných doporučeních.

Například pokyny Britské společnosti pro gastroenterologii (British Society of Gastroenterology) uvádějí, že v tomto ohledu neexistuje shoda ani dostatek důkazů, které by mohly vést k vydání doporučení. Naproti tomu guidelines Americké gastroenterologické společnosti (American College of Gastroenterology) pro léčbu akutní pankreatitidy rutinní užívání antimikrobiální profylaxe u pacientů s těžkou akutní pankreatitidou nebo sterilní nekrózou nedoporučují. Zpráva National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD)³⁴ u akutní pankreatitidy uvádí, že pacientům s akutní pankreatitidou byly v praxi antimikrobiální léky v 61 % podány, a že v pětině případů byly předepsány nevhodně. Následující přehled se proto zabývá klinickou a nákladovou efektivitou používání antimikrobiálních léků k prevenci infekce u lidí s akutní pankreatitidou.

Klinická otázka 4

Je profylaktické podávání antimikrobiálních látek nemocným s akutní pankreatitidou k prevenci infekce klinicky prospěšné a ekonomicky efektivní?

P	POPULACE/PACIENT	Lidé přijatí do nemocnice s akutní pankreatitidou Dospělí a mladí lidé (>16 let)
I	INTERVENCE	Jakákoli antimikrobiální terapie podávaná profylakticky, včetně antimykotik
C	KOMPARACE	- Jakákoli profylaktická antimikrobiální terapie - Žádná profylaktická antimikrobiální terapie - Placebo
O	VÝSTUPY	Kritické výstupy: - Kvalita života (≤ 1 rok) - Letalita (≤ 1 rok) - Délka pobytu (na JIP nebo v nemocnici) - Infikovaná nekróza (≤ 1 rok) Důležité výstupy:

		• Extra-pankreatická infekce (≤ 1 rok) • Kolonizace rezistentními organismy (≤ 6 měsíců, >6 měsíců) • Závažné nežádoucí účinky (≤ 6 měsíců, > 6 měsíců)
	DESIGN STUDIÍ	RCT, systematické přehledy RCT

Doporučení 6

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
6. Doporučujeme neindikovat profylaktické podávání antimikrobiálních léků pacientům s akutní pankreatitidou.	⊕⊕⊕⊕	„do not offer“	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Zdroj doporučení: NICE¹

Komentář autorů KDP

Pracovní skupina autorů tohoto KDP považuje za užitečné zdůraznit, že v této kapitole je pojednáno výhradně o profylaktickém podávání antibiotik u akutní pankreatitidy, tj. o podávání bez průkazu infekce za účelem předcházení jejího vzniku. Typicky je tento problém řešen na počátku onemocnění, kdy sama přítomnost sterilního těžkého zánětu slinivky vede k elevaci laboratorních známek zánětu (např. leukocyty nebo CRP), které se běžně vyskytují i u mikrobiálních infekcí. V tomto období je infekce nekróz málo pravděpodobná, ale neexistuje žádný jednotlivý parametr, kterým by se její přítomnost dala spolehlivě vyloučit. Zcela jiná situace je v dalším průběhu, kdy zhruba od druhého až třetího týdne postupně narůstá pravděpodobnost, že se nekróza infikuje. Nejčastěji se pankreatické a peripankreatické nekrózy infikují ve čtvrtém týdnu trvání onemocnění, nebo později.

V těchto situacích jsou antibiotika jednoznačně indikována spolu s dalším řešením, jež je diskutováno v kapitolách 5 a 6.

Souhrn důkazů

Klinické důkazy

Byla provedena rešerše literatury, která zahrnuje studie srovnávající účinnost profylakticky podávaných antimikrobiálních látek s placebem, žádnou léčbou nebo s jinou antimikrobiální látkou v léčbě akutní pankreatitidy.

Zahrnuto bylo třináct studií (v 15 publikacích).^{35–49} Podrobné informace o zahrnutých studiích a GRADE hodnocení jistoty důkazů je uvedeno v příloze E v tabulkách P4–P12 (viz přílohy, Klinická otázka 4).

Osm studií porovnávalo antimikrobiální léčbu s žádnou léčbou, 3 srovnávaly antimikrobiální léčbu a placebo, jedna studie porovnávala antimikrobiální léky různých tříd a jedna studie srovnávala dva antimikrobiální léky patřící do jedné třídy. Byla použita velká škála různých účinných látek. Většina studií používala antibiotika, dvě se zabývaly antimykotiky. Cílem všech studií bylo zjistit, zda jsou antimikrobiální látky účinné v prevenci infekce u pacientů s akutní pankreatitidou.

Bylo identifikováno jedno Cochrane systematické review.^{50,51} Bylo z analýzy vyřazeno, protože nebylo v souladu s protokolem doporučení zdrojového KDP. Jeho populace byla omezena na pacienty s CT prokázanou nekrózou a v kontrolní skupině byla kombinována žádná antimikrobiální léčba a placebo. Studie, které byly do tohoto review zahrnuty, byly vyhodnoceny individuálně a použity k tvorbě našich doporučení, pokud byly v souladu s naším protokolem; zahrnuta byla i relevantní nepublikovaná data.

Při srovnávání profylaktické antimikrobiální léčby proti žádné profylaktické antimikrobiální léčbě vykazovaly studie značnou heterogenitu v rámci metaanalýzy pro klinický výsledek extrapankreatické infekce a infikované nekrózy (peripankreatické infekce) do jednoho roku. Předem určená analýza podskupin takovou heterogenitu nevysvětlovala. Na tyto výsledky byla proto aplikována metaanalýza náhodných účinků (random effects meta-analysis) a síla důkazů byla v systému GRADE byla snížena z důvodů inkonzistence.

Ekonomické důkazy

Žádné relevantní zdravotně ekonomické studie nebyly nalezeny.

Závěry z důkazů

Veškeré důkazy pochází z randomizovaných studií u dospělých nebo mladých lidí nad 16 let.

Klinické závěry týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus žádné profylaxe

Důkazy porovnávající podání profylaktické antimikrobiální léčby proti nepodávání žádné profylaxe ukázaly významný pozitivní vliv medikace na letalitu (6 studií; n = 344; vysoká kvalita) a možný přínos u extrapankreatických infekcí (6 studií; n = 340; velmi nízká kvalita), infikované nekrózy (5 studií; n = 301; průměrná kvalita), multiorgánového selhání (4 studie; n = 267; průměrná kvalita) a velkých orgánových komplikací (1 studie; n = 58; velmi nízká kvalita). Podobné výsledky byly sledovány u letality a infekcí, když byla léčba podávána jako selektivní dekontaminace. (1 studie; n = 102; průměrná kvalita).

Výsledky pro výstup nežádoucích účinků byly smíšené. Byl nalezen možný klinický významný přínos profylaktické antimikrobiální léčby u sepse, zápalu plic, ARDS nebo zánětu močových cest (1 studie; n = 60; velmi nízká kvalita), ne však u peri-pankreatických infekcí (2 studie; n = 133; velmi nízká kvalita).

Dvě studie nenalezly žádný významný rozdíl v délce pobytu v nemocnici (2 studie; n = 74; velmi nízká kvalita).

Klinické závěry týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus placebo

Když byla profylaktická antimikrobiální léčba srovnávána s placebem, 3 studie nenalezly žádný klinický významný rozdíl mezi skupinami ve výskytu extra-pankreatických infekcí (3 studie; n = 258; průměrná kvalita) nebo infikovaných nekróz (3 studie, n = 235, velmi nízká kvalita). Na druhou stranu bylo v placebové větvi shledáno významné snížení letality (3 studie, n = 255, velmi nízká kvalita).

Hodnocení výstupu závažných nežádoucích účinků přineslo smíšené výsledky ve prospěch antimikrobiální profylaxe (1 studie, n = 100, velmi nízká kvalita), ale také ve prospěch placeba u multiorgánového selhání (1 studie, n = 41, velmi nízká kvalita) a žádný rozdíl u respirační insuficience,

ledvinného selhání, šoku a SIRS (1 studie, n = 113, nízká až velmi nízká kvalita). Nebyly nalezeny podstatné rozdíly v kolonizaci rezistentními organismy (1 studie, n = 80, velmi nízká kvalita).

Klinické závěry týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus profylaktické antimikrobiální léčby stejné třídy

Studie srovnávající meropenem a imipenem jako profylaktickou antimikrobiální léčbu našla klinicky významné snížení letality u imipenemu (1 studie; n = 176; velmi nízká kvalita), ale žádný rozdíl mezi skupinami u infikované nekrózy, extrapankreatické infekce a závažných nežádoucích účinků (1 studie; n = 176; velmi nízká kvalita).

Klinické závěry týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus profylaktické antimikrobiální léčby jiné třídy

Studie srovnávající chinolon (pefloxacin) s karbapenemem (imipenem) našla klinicky významný benefit imipenemu u extrapankreatické infekce, infikované nekrózy a letality (1 studie; n = 60; nízká kvalita).

Ekonomické závěry

Žádná relevantní ekonomická hodnocení nebyla nalezena.

Odůvodnění doporučení

Vzájemné porovnání různých klinických výstupů

Tým metodiků považuje následující klinické výstupy za zásadní pro rozhodování: kvalita života, letalita, délka pobytu (na JIP nebo v nemocnici) a přítomnost infikované nekrózy. Tým metodiků považuje za důležité také následující výsledky: extrapankreatické infekce, kolonizace rezistentními organismy a závažné nežádoucí účinky. Údaje o vlivu na kvalitu života nebyly nalezeny.

Kvalita klinických důkazů

Zahrnuté studie poskytují doklady o srovnání profylakticky podávané antimikrobiální léčby s žádnou léčbou, placebem nebo jinou antimikrobiální léčbou.

Důkazy pro srovnání profylaktické antimikrobiální léčby s žádnou antimikrobiální léčbou se pohybovaly od velmi nízké kvality po vysokou. Studie zahrnuté v tomto porovnání byly nezaslepené randomizované kontrolované studie (RCTs). Nicméně tam, kde byly klinické výsledky objektivní, nebyla úroveň důkazů z těchto důvodů snižována. Tým metodiků vzal na vědomí rozpory mezi zaslepenými a nezaslepenými studiemi, přičemž nedostatek zaslepení ve starších studiích mohl způsobit nadhodnocení účinnosti profylaktických antimikrobiálních látek, a z těchto důvodů by měla být přiřazena větší váha studiím kontrolovaným placebem.

Důkazy při srovnání profylaktické antimikrobiální léčby proti placebo měly převážně velmi nízkou kvalitu. Jeden výsledek byl kvality průměrné a jeden nízké. Nízká kvalita důkazů byla způsobena soustavnou nepřesností. Nekonzistentní výsledky mezi srovnáními a vysoká míra nepřesnosti demonstrují velkou nejistotu ohledně účinnosti profylaktických antimikrobiálních látek.

Úroveň důkazů pro srovnání meropenemu s imipenemem byla vyhodnocena jako velmi nízká vzhledem k možnosti systematického rizika zkreslení (bias) a nepřesnosti. Úroveň důkazů pro srovnání pefloxacinu s imipenemem byla také vyhodnocena jako velmi nízká vzhledem k možnosti systematické odchylky (bias) a nepřesnosti.

Tým metodiků vyhodnotil jednu studii, která porovnávala profylaktickou antimikrobiální léčbu ve formě selektivní dekontaminace a žádnou léčbu. Poznamenal, že účinek dalšího parenterálního antibiotika byl nejasný a pravděpodobně souvisel se špatným stavem pacientů.

Porovnání klinických výhod a nevýhod

Profylaktická antimikrobiální léčba versus žádná profylaktická antimikrobiální léčba

Při srovnání s léčbou bez profylaxe vykazuje profylaktická antimikrobiální léčba klinicky významné zlepšení letality a výskytu infikovaných nekróz. Byl také prokázán klinicky významný přínos u extrapankreatických infekcí a závažných příhod. Mezi skupinami nebyl prokázán rozdíl v délce pobytu v nemocnici.

Profylaktická antimikrobiální léčba versus placebo

Při hodnocení letality byly nalezeny důkazy o významně lepším výsledku při podání placeba nad profylaktickou antimikrobiální léčbou. U závažných příhod byly nalezeny smíšené důkazy svědčící pro příznivý účinek antimikrobiální profylaxe stejně jako placebo a v některých případech nebyl mezi srovnávanými postupy nalezen žádný rozdíl. Mezi skupinami nebyl nalezen žádný klinicky významný rozdíl ani v kolonizaci rezistentními organismy a ve výskytu extrapankreatických infekcí.

Profylaktická antimikrobiální léčba versus profylaktická antimikrobiální léčba (stejná třída, jiná třída)

Byl prokázán pozitivní vliv imipenemu ve srovnání s meropenemem i pefloxinem na letalitu. Taktéž byl prokázán nižší výskyt infikovaných nekróz a extrapankreatických infekcí u nemocných léčených imipenemem ve srovnání s pefloxinem. Mezi imipenemem a meropenemem nebyl ve výskytu infikovaných nekróz, extra-pankreatických infekcí a vážných nežádoucích účinků nalezen žádný rozdíl.

Shrnutí

Nebyly nalezeny jasné důkazy pozitivního, či negativního vlivu antimikrobiální profylaxe u pacientů s akutní pankreatitidou. Bylo prokázáno snížení letality u studií, které srovnávaly antimikrobiální profylaxi s žádnou léčbou, což však nebylo potvrzeno při srovnání s placebem. Tým metodiků považuje studie s placebem za spolehlivější. Při srovnání antimikrobiální profylaxe proti žádné profylaxi nebyl mezi studovanými skupinami nalezen rozdíl v délce pobytu v nemocnici. Vliv antimikrobiální profylaxe na výskyt infikovaných nekróz, extrapankreatických infekcí a závažných příhod nebyl zjevný ani u studií, které užívaly ke srovnání skupinu bez léčby, ani při kontrole placebem nebo jiným druhem antimikrobiální profylaxe. Nebyly nalezeny rozdíly v kolonizaci rezistentními kmeny u studií kontrolovaných placebem.

Většina důkazů je komisí považována za důkazy nízké až velmi nízké kvality, jež pochází z malého počtu studií prováděných na specifické populaci nemocných akutní pankreatitidou. Studie nerozlišovaly mezi předpovězenou a prokázanou těžkou formou pankreatitidy. Ve všech studiích byla také antibiotika podávána více než 72 hodin po přijetí, což by mohlo vést k podhodnocení efektu profylaxe. Pouze jedna

studie sledovala kolonizaci rezistentními mikroby. Tým metodiků považuje u této populace za důležitou i kolonizaci fungálními organismy.

Důkazy o prospěšnosti antimikrobiální profylaxe jsou velmi omezené, jasné důkazy o její škodlivosti ale také chybí. Nicméně při tvorbě doporučení vzal tým metodiků v úvahu nebezpečí plynoucí z oportunních fungálních infekcí u nemocných léčených širokospektrými antibiotiky. Bez jasného důkazu o prospěšnosti antimikrobiální profylaxe je doporučeno řídit se obecnými zásadami antibiotické politiky, směřujícími k minimalizaci rizika rozvoje antibiotické rezistence. Z uvedených důvodů byla rizika plynoucí z antimikrobiální léčby vyhodnocena jako větší než její přínos, a proto by nemocným hospitalizovaným pro akutní pankreatitidu neměla být antimikrobiální profylaxe rutinně podávána.

Ekonomická efektivita

Nebyly nalezeny žádné zdravotně ekonomické studie.

Jednotkové ceny byly tvůrčí skupině zdrojového KDP prezentovány ke zvážení společně s klinickými důkazy. Ty ukázaly, že kúra antimikrobiálních látek by stála mezi £1 a £322 za týden v závislosti na zvoleném režimu a účinné látce.

Tvůrčí skupina se dohodla, že profylaktické antimikrobiální látky by neměly být užívány u pacientů s akutními epizodami pankreatitidy na základě nejisté klinické účinnosti a potenciálních nežádoucích účinků. Porovnáme-li to se současnou praxí, kdy někdy bývají antimikrobiální látky podávány lidem s akutní pankreatitidou, jediný rozdíl, způsobený tímto doporučením by bylo snížení výdajů na antimikrobiální látky. Ušetřená částka by však byla velmi malá.

Další fakta hodná zřetele

Tvůrčí skupina zdrojového KDP je si vědom, že v současné době existují v praxi velké rozdíly. Někteří pacienti dostávají profylaxi a jiní ne. Zpráva NCEPOD podotýká, že antibiotická profylaxe zůstává u akutní pankreatitidy často užívaným postupem.³⁴

Tvůrčí skupina zdrojového KDP zdůrazňuje rozdíl mezi antimikrobiální profylaxí a užíváním antimikrobiálních látek u prokázané infekce. Poznamenává také, že pokud se vyskytly známky infekce, účastníci studie přešli k otevřené antimikrobiální léčbě. Antibiotika jsou u prokázané infekce plně indikována a jsou v těchto stavech nepostradatelnou součástí léčby buď samostatně, nebo v kombinaci s drenážními výkony (viz dále).

4. Způsob výživy pacientů s akutní pankreatitidou

Většina nemocných s akutní pankreatitidou potřebuje nutriční podporu. Historicky byla rutinně používána parenterální výživa, ale již po více než 20 let je zřetelný významný posun směrem k výživě enterální. Výzkum se zaměřil na cestu podávání výživy v době přijetí, kde se předpokládá, že použití trávicího traktu snižuje systémové komplikace mechanismem snížení bakteriální translokace. Ztížené vyprazdňování žaludku způsobené zevním útlakem duodena a zhoršení motility žaludku při užití opiátů mohou toleranci perorální a gastrické výživy významně omezit. Přítomnost paralytického ileu, hemodynamická nestabilita a potřeba inotropní podpory jsou častou příčinou selhání enterální výživy s nutností podávat doplňkovou výživu parenterální. Zavedení nasogastrické sondy je snadné a proveditelné v každém zařízení. Jejunalní výživa vyžaduje endoskopické nebo radiologické služby, ale může být efektivnější než gastrická u nemocných s obstrukcí vývodné části žaludku. Parenterální výživa s sebou může teoreticky nést větší nebezpečí infekcí a je dražší než výživa enterální.

Klinická otázka 5

Jaký je klinicky a ekonomicky nejvýhodnější způsob výživy pacientů s akutní pankreatitidou po přijetí do nemocnice?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti se středně těžkou až těžkou akutní pankreatitidou přijatí do nemocnice
I	INTERVENCE	Budou uvažovány následující způsoby výživy: • Perorální dieta • Enterální výživa (s perorální stravou, nebo bez ní). Tam, kde jsou k dispozici odpovídající údaje, bude odlišena gastrická výživa od duodenální nebo jejunalní. • Parenterální výživa (s perorální stravou nebo, bez ní)
C	KOMPARACE	Vzájemné srovnání různých způsobů výživy Časná a pozdní
O	VÝSTUPY	Kritické výstupy: • Letalita ≤ 1 rok • Kvalita života ≤ 1 rok • Délka pobytu na JIP a v nemocnici ≤ 1 rok • Dosažení nutričního cíle (alespoň 20–25 kcal/kg) ≤ 1 rok • Potřeba totální parenterální výživy ≤ 1 rok Důležité výstupy: • Infekce ≤ 1 rok • Závažné vedlejší účinky ≤ 1 rok • Vedlejší účinky (např. dislokace sondy pro výživu, aspirační pneumonie, střevní ischemie, infekce centrální žilní kanyly u parenterální výživy) ≤ 1 rok • Úbytek hmotnosti ≤ 1 rok

	DESIGN STUDIÍ	RCT nebo systematické přehledy RCT. Pokud nebude nalezen dostatek důkazů pro formulaci doporučení v RCTs, budou zařazeny nerandomizované studie
	DALŠÍ ASPEKTY	• Predikovaná tíže onemocnění při přijetí • Přítomnost orgánového selhání • Zvracení

Doporučení 7–9

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7. U nemocných s akutní pankreatitidou doporučujeme neindikovat režim nihil per os nebo vynechání perorálního příjmu, pokud k tomu není jasný důvod (např. zvracení).	⊕⊕⊕⊕	„ensure“	⊕⊕⊕⊕	↓↓
8. U všech pacientů s akutní pankreatitidou středního a těžkého stupně doporučujeme zahájit enterální výživu do 72 hodin od přijetí. Nutriční cíl by měl být dosažen co nejdříve.	⊕⊕⊕⊕	„offer“	⊕⊕⊕⊕	↑↑
9. Doporučujeme parenterální výživu podávat nemocným s těžkou nebo středně těžkou akutní pankreatitidou jen pokud je enterální výživa kontraindikována nebo selhává.	⊕⊕⊕⊕	„offer.. only if“	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Zdroj doporučení: NICE¹

Komentář autorů KDP

Klinický průběh těžké akutní pankreatitidy poměrně často neumožní efektivní enterální výživu, zejména z důvodů hemodynamické nestability, gastrointestinální paralýzy nebo zvýšeného intraabdominálního tlaku. V případech, kdy enterální výživa je možná a vede ke spolehlivému dosažení nutričního cíle, převyšuje její benefit významně plnou parenterální výživu. Pokusy o dosažení adekvátní nutrice výhradně enterální cestou (ať podávané gastricky nebo postpyloricky) by však neměly vést ke zdržení, které ohrožuje nemocné rozvojem malnutrice a jejích následků. V těchto situacích je vhodným řešením kombinace výživy enterální a parenterální s postupným přechodem od minimální, trofické výživy enterální po její plnou dávku podle individuální tolerance pacienta. V případě nitrobřišní hypertenze převyšující 20 mmHg nebo rozvinutého abdominálního kompartment syndromu je enterální výživa kontraindikována a je nezbytné podávat výživu parenterálně. Tématu výživy nemocných s akutní pankreatitidou se podrobně věnují současné doporučení Evropské společnosti parenterální a enterální výživy (ESPEN).⁵²

Souhrn důkazů

Klinické důkazy

Byla provedena literární rešerše s cílem identifikovat randomizované studie srovnávající efektivitu a bezpečnost různých způsobů podávání výživy u nemocných s akutní pankreatitidou. Pacienti s lehkou formou akutní pankreatitidy běžně nutriční podporu nepotřebují a její poskytování těmto pacientům nepatří k dobré klinické praxi. Z těchto důvodů byla tato diagnostická skupina vyřazena. Pro srovnání časně a pozdní enterální nebo parenterální výživy nebyl nalezen dostatek randomizovaných studií, proto bylo pro tuto otázku použito i studií observačních.

Do review bylo zahrnuto 17 studií publikovaných v 19 článcích.^{53–71} Podrobné informace o zahrnutých studiích a GRADE hodnocení jistoty důkazů je uvedeno v příloze E v tabulkách P13–P25 (viz přílohy, Klinická otázka 5). V zahrnutých zdrojích je uvedeno i publikované Cochrane systematické review.⁵⁴ Vzhledem k odlišnostem v zahrnujících kritériích, výstupech a chybějícím informacím o systematické odchylce byl uvedený zdroj pro potřeby tohoto review modifikován následujícím způsobem:

- Byly vyřazeny studie týkající se lehké a středně těžké akutní pankreatitidy.
- Riziko systematické odchylky bylo stanoveno podle jednotlivých výstupů.
- Byla reextrahována a reklasifikována data o infekcích a nežádoucích příhodách podle našeho protokolu.
- Data o letalitě a délce pobytu byla použita beze změny.
- Charakteristiky studií byly použity beze změny v tabulce důkazů, byly doplněny relevantní detaily do tabulky shrnující studie.
- Výstupy, které neodpovídaly našemu protokolu, byly odstraněny a byly doplněny výstupy relevantními pro současné review.
- Byly přidány studie pro dodatečné porovnání podle našeho protokolu.

Cílem všech zahrnutých studií bylo stanovit nejbezpečnější a nejúčinnější metodu nutriční podpory u pacientů s akutní pankreatitidou. K dispozici bylo srovnání enterální (jejunální nebo duodenální) výživy s výživou parenterální, enterální (gastrické) s parenterální, gastrické s jejunální nebo duodenální, časně podání perorální stravy proti odložené, dále srovnání časně enterální výživy s výživou indikovanou podle klinického stavu (on demand) a enterální výživy časně proti odložené.

Při metaanalýze studií srovnávajících enterální (jejunální nebo duodenální) a parenterální výživu byla nalezena významná heterogenita pro hodnocení nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků. Heterogenita nebyla vysvětlitelná analýzou předem specifikovaných podskupin, a proto byly důkazy sníženy ve stupnici GRADE z důvodu inkonzistence.

Ekonomické důkazy

Byla nalezena jedna ekonomická studie s relevantním porovnáním. Podrobnosti viz příloha E, Tabulka P26.

Závěry z důkazů

Všechny důkazy se vztahují na pacienty starší 16 let.

Klinické závěry týkající se enterální (jejunální nebo duodenální) versus parenterální výživy u akutní pankreatitidy

Randomizované studie prokázaly u enterálně živěných pacientů nižší letalitu (8 studií; n = 375; střední kvalita), méně pankreatických infekcí (5 studií; n = 254; střední kvalita), méně systémových infekcí (6 studií; n = 227; střední kvalita) a operačních intervencí (8 studií; n = 384; nízká kvalita). Byl nalezen i možný pozitivní vliv na délku pobytu v nemocnici (3 studie; n = 113 nízká kvalita) a na závažné vedlejší účinky (6 studií; n = 296; velmi nízká kvalita). Na druhé straně nebyl nalezen rozdíl v počtu nemocných, u nichž byl dosažen nutriční cíl (2 studie; n = 50; střední a nízká kvalita), v počtu extrapankreatických infekcí (4 studie; n = 146; velmi nízká kvalita), nespecifikovaných infekcí (1 studie; n = 50; velmi nízká kvalita), neinfekčních pankreatických komplikací (6 studií; n = 298; velmi nízká kvalita) a v komplikacích výživy (5 studií; n = 205; velmi nízká kvalita).

Klinické závěry týkající se enterální (gastrické) versus parenterální výživy u akutní pankreatitidy

Randomizované studie prokázaly klinický přínos parenterální výživy v případě nežádoucích účinků a neinfekčních pankreatických komplikací (1 studie; n = 48; velmi nízká kvalita). Na druhé straně nebyl nalezen rozdíl v letalitě (1 studie; n = 48; velmi nízká kvalita), dosažení nutričního cíle (1 studie; n = 50; velmi nízká kvalita), v pankreatických i systémových infekcích (1 studie; n = 48; velmi nízká kvalita), závažných vedlejších účincích (1 studie; n = 48; velmi nízká kvalita) a chirurgických intervencích (1 studie; n = 50; velmi nízká kvalita).

Klinické závěry týkající se gastrické versus postpylorické (jejunální nebo duodenální) výživy u akutní pankreatitidy

Randomizované studie prokázaly pozitivní účinek gastrické výživy na letalitu (3 studie; n = 157; nízká kvalita) a extrapankreatické infekce (2 studie; n = 108; střední kvalita). Na druhé straně nebyl prokázán rozdíl ve výskytu vážných komplikací vyžadujících odstranění sondy pro výživu (1 studie; n = 30; vysoká kvalita) a pravděpodobně ani v délce pobytu v nemocnici (1 studie; n = 30; střední kvalita), v dosažení nutričního cíle (2 studie; n = 127; kvalita velmi nízká a vysoká), v nutnosti použít parenterální výživu (1 studie; n = 49; velmi nízká kvalita), ve výskytu pankreatických infekcí (2 studie; n = 108; nízká kvalita), frekvenci dislokace sond (2 studie; n = 79; velmi nízká kvalita) a chirurgických intervencí (2 studie; n = 108; nízká kvalita).

Klinické závěry týkající se časně versus pozdní perorální diety

Randomizovaná studie prokázala pozitivní účinek časněho započetí perorálního příjmu na zkrácení doby pobytu v nemocnici (1 studie; n = 138; nízká kvalita). Nebyl nalezen rozdíl v počtu pacientů vyžadujících parenterální výživu (1 studie; n = 138; střední kvalita) nebo ve výskytu nežádoucích příhod (1 studie; n = 138; velmi nízká kvalita).

Klinické závěry týkající se časně enterální výživy versus enterální výživy ordinované podle klinického stavu u akutní pankreatitidy

Randomizovaná studie neprokázala žádný rozdíl (1 studie; n = 208; vysoká a nízká kvalita).

Klinické závěry týkající se časné versus pozdní enterální výživy u akutní pankreatitidy

Nerandomizované studie svědčí pro pozitivní vliv časné (do 24 hodin po přijetí) enterální výživy na letalitu (2 studie; n = 292; velmi nízká kvalita). Studie, která definovala časnou enterální výživu jako výživu podanou do 3 dnů od přijetí, rozdíl nenalezla (1 studie; n = 87; velmi nízká kvalita).

Vliv časné enterální výživy na výskyt infekcí nebyl v nerandomizovaných studiích jednoznačný – přestože výsledky svědčily ve prospěch časné výživy, nebyl rozdíl vždy statisticky signifikantní. Časně podávání enterální výživy bylo spojeno s pozitivním vlivem na výskyt infikovaných pankreatických nekróz nebo infikovaných tekutinových kolekcí a extrapankreatických infekcí (enterální výživa zahájená do 48 hodin od přijetí; 1 studie; n = 197; velmi nízká kvalita) a s nižším výskytem extrapankreatických nebo systémových infekcí, pokud byla výživa zahájena do 3 dnů od přijetí (1 studie, n = 87, velmi nízká kvalita). Na druhé straně nebyl nalezen rozdíl ve výskytu infikovaných pankreatických nekróz, pokud byla výživa zahájena do 24 hodin od přijetí (1 studie; n = 95; velmi nízká kvalita), totéž u pankreatických infekcí (při zahájení do 3 dnů; 1 studie; n = 87; velmi nízká kvalita) nebo systémových infekcí (při zahájení do 48 hodin; 1 studie; n = 197; velmi nízká kvalita).

V nerandomizovaných studiích byly nalezeny nekonzistentní výsledky, svědčící na jedné straně pro pozitivní účinky časné enterální výživy na výskyt orgánových selhání (1 studie; n = 95; velmi nízká kvalita), pankreatických komplikací (1 studie; n = 197; velmi nízká kvalita) a operačních intervencí (1 studie; n = 87; velmi nízká kvalita), na druhé straně nebyl nalezen žádný vliv na výskyt multiorgánového selhávání (1 studie; n = 197; velmi nízká kvalita), potřebu parenterální výživy (1 studie; n = 197; velmi nízká kvalita), komplikací výživy (1 studie; n = 87; velmi nízká kvalita), pankreatických komplikací (1 studie; n = 87; velmi nízká kvalita) a operačních intervencí (1 studie; n = 197; velmi nízká kvalita).

Ekonomické závěry

Jedna studie prokázala větší výhodnost enterální výživy nad parenterální u nemocných hospitalizovaných pro akutní pankreatitidu z důvodu nižšího výskytu infekcí (o 12 % méně infikovaných kolekcí a o 11 % méně infekcí centrálních žilních katetrů).

Odůvodnění doporučení

Vzájemné porovnání různých klinických výstupů

Tvůrčí skupina zdrojového KDP pro tvorbu doporučení považuje za kritické výstupy letalitu, kvalitu života, délku pobytu v nemocnici nebo na JIP, dosažení nutričního cíle a potřebu parenterální výživy. Za důležité je považována frekvence výskytu infekcí, úbytek hmotnosti a vedlejší účinky.

Kvalita klinických důkazů

Bylo zahrnuto 17 studií publikovaných v 19 článcích, z toho 13 RCT, 1 kvazi-RCT a 3 observační studie. Většina studií srovnávala enterální a parenterální výživu. Studie srovnávající výživu perorální a parenterální nebyla nalezena, stejně jako srovnání časné a pozdní enterální výživy, které by odpovídalo současné klinické praxi.

Kvalita studií sahala od velmi nízké až po vysokou, ale většinou byla nízká nebo velmi nízká. Nejčastější příčinou pro snížení stupně důkazů byla nepřesnost nebo riziko zkreslení. Nepřesnost byla obzvláště významná u některých jevů s nízkou frekvencí výskytu, což podstatně ovlivňovalo důvěryhodnost příslušných výsledků. Z toho důvodu bylo obtížné vyslovit jasné doporučení, kam má být zavedena sonda pro výživu. Vzhledem k tomu, že nejvíce studií srovnávalo parenterální a enterální výživu, bylo doporučení postaveno na těchto srovnáních.

Srovnání výživy gastrické a parenterální bylo prováděno u pacientů s lehkou pankreatitidou, takže důkazy byly nepřímé a výsledky studií velmi nepřesné, proto nebyly použity k tvorbě doporučení. Observační studie porovnávající časnou a pozdní enterální výživu vykazovaly velmi nízkou kvalitu díky nepřesnosti a zkreslení. Dvě studie adekvátně kompenzovaly tyto vady multivariátní analýzou nebo pomocí propensity matchingu.

Porovnání klinických výhod a nevýhod

Byly nalezeny jednoznačné důkazy klinické prospěšnosti enterální výživy (duodenální nebo jejunální) v porovnání s výživou parenterální ve vlivu na letalitu, délku pobytu, pankreatické a systémové infekce, závažné nežádoucí příhody a potřebu operačních intervencí. Nebyly prokázány žádné negativní účinky enterální výživy, ale nebyl také nalezen rozdíl mezi enterální a parenterální výživou v dosažení nutričního cíle, ve výskytu extrapankreatických komplikací, ve výskytu neinfekčních pankreatických komplikací nebo komplikací výživy. Vzhledem k jednoznačným důkazům, že enterální výživa je bezpečnější a není méně efektivní než výživa parenterální, doporučuje tvůrčí skupina zdrojového KDP, aby byla enterální výživa metodou první volby pro výživu pacientů se středně těžkou až těžkou akutní pankreatitidou, která vyžaduje nutriční podporu, pokud není kontraindikována (např. pro ileus, vysokou inotropní podporu apod., kde je indikována výživa parenterální). Je zapotřebí zdůraznit nutnost rychlého dosažení nutričního cíle, neboť tato populace v klinické praxi často trpí podvýživou. Je však známo, že může trvat až 72 hodin od přijetí, nežli lze pankreatitidu klasifikovat jako těžkou nebo středně těžkou.

Při srovnání gastrické a parenterální výživy byla ve skupině gastrické nalezena delší doba pobytu v nemocnici a zvýšený počet nespecifikovaných i neinfekčních pankreatických komplikací. Na druhé straně nebyl nalezen rozdíl v letalitě, v dosažení nutričních cílů, ve výskytu infekcí, závažných komplikací a chirurgických intervencí. Vzhledem k metodologickým nedostatkům této studie nebyla uvedeným datům přisouzena velká váha.

Při porovnání enterální výživy podávané do duodena nebo jejuna s výživou gastrickou byla nalezena vyšší letalita a počet extrapankreatických infekcí u postpyloricky podávané výživy, ale spolehlivost těchto důkazů nebyla velká. Ve všech ostatních studovaných parametrech nebyly nalezeny rozdíly, a z těchto důvodů se tým metodiků rozhodl nevydávat jasné doporučení ohledně umístění sondy pro výživu. Rozhodnutí bylo ponecháno na klinické úvaze a individuálním posouzení daného pacienta. Například je gastrická výživa vhodná u nemocných, u nichž není přítomna stenóza nebo edém duodena. V současné praxi bývá gastrická výživa klinickými lékaři považována u těchto pacientů za méně vhodnou, přestože je její aplikace jednodušší. Je však zřejmé, že tento názor není podložen žádnými důkazy.

Studie srovnávající časné zahájení perorální stravy s konvenčním přístupem prokázala zkrácení doby hospitalizace u pacientů, u nichž bylo časné zahájení podávání perorální stravy. Nebyl nalezen rozdíl v nežádoucích účincích nebo v potřebě parenterální výživy. Nebyly nalezeny žádné důkazy podporující pozdní zahájení perorálního příjmu. Klinické a etické argumenty se shodují v tom, že u pacientů s akutní pankreatitidou není důvod pro režim „*nihil per os*“, neboť koncept pankreatického klidu je již překonán. Tyto závěry jsou nepřímo podpořeny důkazem klinické prospěšnosti enterální výživy proti výživě parenterální, která je srovnatelná s režimem „*nihil per os*“. Z výše uvedených důvodů se členové tvůrčí skupiny zdrojového KDP shodli na tom, že je zapotřebí zdůraznit, že nemocní s akutní pankreatitidou nemají žádný prospěch z vynechání perorálního příjmu a že režim „*nihil per os*“ by jim neměl být standardně ordinován.

Srovnání časné enterální výživy s výživou podle klinického stavu neprokázalo žádný rozdíl ve sledovaných parametrech. Byly konstatovány terminologické nejednotnosti v pojmu „*časná*“ enterální výživa. V každém případě však tato srovnání přinesla další důkazy o tom, že pozdní podání výživy nepřináší žádný prospěch. Observační data srovnávající časnou (24–72 hodin od přijetí) a pozdní enterální výživu svědčila ve všech studiích shodně o nižší letalitě u časné výživy a v některých studiích i pro snížení infekcí a komplikací. Přestože v těchto kategoriích nebyla nalezena úplná shoda mezi studiemi, všechny vykazovaly trend ve prospěch časné enterální výživy a nebyla nalezena žádná data o jejích případných negativních účincích. Navíc v 8 z 9 studií, srovnávajících výživu enterální a parenterální, kde byl patrný pozitivní účinek enterální výživy, byl enterální příjem zahájen do 72 hodin od přijetí. Z tohoto důvodu se autoři tvořící tato doporučení shodli, že by enterální výživa měla být zahájena do 72 hodin od přijetí, aby se mohly uplatnit její výhody prokázané ve studiích. Tvůrčí skupina zdrojového KDP považuje za důležité tento fakt zdůraznit, neboť panuje názor, že u nemocných s akutní pankreatitidou není potřeba podávat žádnou výživu po dobu prvních 5–7 dní.

V souhrnu lze prohlásit, že u středně těžké a těžké pankreatitidy nepřináší odložené zahájení výživy žádný užitek a že metodou první volby je v těchto případech výživa enterální, jež není méně účinná ve srovnání s výživou parenterální.

Ekonomická efektivita

Byla nalezena jedna kanadská ekonomická studie, která porovnávala parenterální a enterální výživu. Její výsledky nasvědčují tomu, že enterální výživa je levnější a přináší s sebou méně infekcí, ať již se vztahují k pankreatitidě nebo způsobu výživy, což je ve shodě s čistě klinickými studiemi.

Tvůrčí skupina zdrojového KDP se shodla, že parenterální výživa je dražší ve srovnání s enterální, neboť vyžaduje pravidelné laboratorní kontroly a je časově náročnější jak pro ošetrovatelský personál, tak pro lékaře – konzultanty, zatímco enterální výživa je spojena s potřebou specialisty jen při zavádění sondy a dále může být vedena nutričním terapeutem.

Tvůrčí skupina zdrojového KDP se z výše uvedených důvodů shoduje na tom, že enterální výživa má být metodou první volby pro pacienty se středně těžkou a těžkou pankreatitidou, kteří vyžadují nutriční podporu, protože je levnější a vede pravděpodobně k lepším klinickým výsledkům, což by mohlo vést k ekonomickým úsporám ve srovnání se současnou klinickou praxí, která u většiny pacientů využívá

výživu parenterální. Parenterální výživa by měla být užitá jen tam, kde enterální výživa selhala, a tudíž jedinou alternativou je ponechat pacienta bez výživy, což by vedlo k mnohem horším výsledkům.

Tvůrčí skupina zdrojového KDP se shodla na tom, že zdravotníci stejně jako pacienti a jejich rodiny by si měli být vědomi, že nemocní s akutní pankreatitidou by neměli mít rutinně předepisován léčebný režim s vyloučením perorálního příjmu. Pokud je perorální příjem stravy možný, je ekonomicky výhodnější, neboť perorální dieta je levnější než výživa umělá. Lze se domnívat, že tento způsob výživy bude upřednostňován i pacienty, neboť je pohodlnější a příjemnější. Zároveň si však tvůrčí skupina zdrojového KDP je vědoma, že perorální dieta samotná nemusí být schopna pokrýt nutriční potřeby nemocných. Úmyslné vynechávání výživy v jejích veškerých formách je klinicky i ekonomicky kontraproduktivní, neboť ve svém důsledku zhoršuje zdravotní stav a zvyšuje počet komplikací, které se později projeví zvýšením celkových nákladů na léčbu. Z tohoto důvodu se tvůrčí skupina zdrojového KDP domnívá, že nutriční doporučení bude ekonomicky efektivní nebo úsporné.

5. Metody léčby infikované nekrózy u pacientů s akutní pankreatitidou

Akutní pankreatitida je příčinou hospitalizace u 50 % pacientů přijatých pro onemocnění slinivky břišní do nemocnice. V České republice je incidence AP zhruba 70/100 000, což činí ročně 7 000 hospitalizací, z toho je léčeno na JIP 2000–2500 pacientů za rok. U 20 % nemocných s AP dojde k rozvoji pankreatické nebo peripankreatické nekrózy, což je většinou spojeno s přechodným (< 48 hodin) nebo perzistujícím (> 48 hodin) orgánovým selháním (tj. stavy odpovídající středně těžké a těžké akutní pankreatitidě podle revidované Atlantské klasifikace). Obzvláštní riziko představuje infikovaná pankreatická nekróza, zejména je-li spojena s orgánovým selháním. Standardním postupem v léčbě pankreatické nekrózy s prokázanou nebo předpokládanou infekcí je drenáž nebo debridement, stejně jako u sterilní nekrózy, která působí útlakové příznaky, např. obstrukci vývodné části žaludku. Tyto výkony snižují pravděpodobnost rozvoje systémové sepse, orgánového selhání nebo selekce multirezistentních organismů při prolongované antibiotické léčbě. Technik k drenáži nebo nekrektomii odumřelé pankreatické nebo peripankreatické tkáně je celá řada. Léčba může spočívat od zcela konzervativního přístupu se systémovou antibiotickou terapií přes perkutánní techniky, miniinvazivní drenážní postupy (perkutánní nebo endoskopická nekrektomie) až k otevřené nekrektomii chirurgické.

Cílem tohoto review je popsat přínosy a rizika různých typů intervencí při léčbě pankreatické nekrózy s prokázanou nebo předpokládanou infekcí.

Klinická otázka 6

Jaká je klinicky a ekonomicky nejúčinnější metoda léčby pankreatické nekrózy s prokázanou nebo předpokládanou infekcí?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti hospitalizovaní s akutní pankreatitidou a (suspektně) infikovanou nekrózou Dospělí a mladí lidé nad 16 let věku
I, C	INTERVENCE A KOMPARACE	- Žádná léčba - Miniinvazivní chirurgie: perkutánní drenáž - Miniinvazivní přístup: endoskopická transgastrická drenáž - Otevřená chirurgie - Perkutánní drenáž radiologická - Antibiotická léčba - Kombinovaná technika přímo provedená - Kombinovaná technika: postupná (step-up approach)
O	VÝSTUPY	Kritické: - Kvalita života po 1 roce - Letalita po 1 roce - Délka pobytu na JIP a v nemocnici po 1 roce Důležité: - Komplikace (krvácení, píštěle) do 1 roku - Počet procedur (počet opakování) do 1 roku - Rekurence infekce do 1 roku

		- Pankreatická funkce (např. rozvoj diabetu) do 1 roku Další aspekty ke zvážení: - Procento nekróz - Pozitivní kultivace - Přítomnost orgánového selhání
	DESIGN STUDIÍ	- Systematický přehled - RCT - Nerandomizované srovnávací studie

Doporučení 10 a 11

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
10. Doporučujeme nemocné se suspektní nebo prokázanou infekcí pankreatické nekrózy léčit přednostně endoskopicky.	⊕⊕⊕⊕	„offer“	⊕⊕⊕⊕	↑↑
11. Doporučujeme indikovat perkutánní přístup, pokud anatomické poměry neumožňují endoskopické řešení.	⊕⊕⊕⊕	„offer“	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Zdroj doporučení: NICE¹

Komentář autorů KDP

Na základě současné literatury je zjevné, že v léčbě infikované pankreatické nekrózy je jednoznačně dávána přednost konzervativním postupům a miniinvazivním metodám před otevřenými chirurgickými výkony. Nejlepších klinických výsledků lze dosáhnout endoskopickou drenáží, popřípadě spojenou s endoskopickou nekrektomií. Na rozdíl od perkutánních technik je endoskopická drenáž možná pouze u dobře ohraničených kolekcí. Pokud není endoskopický přístup z anatomických nebo jiných důvodů možný, je indikována perkutánní intervence (drenáž, případně nekrektomie) nebo video-asistovaný retroperitoneální debridement (VARD). Otevřená chirurgická intervence je indikovaná až v případě, že žádná z výše uvedených technik není proveditelná.

V průběhu onemocnění se infikovaná nekróza vyvíjí – postupně se ohraničuje membránou, její obsah se od ní časem odlučuje a kolikvuje. Míra invazivity výkonu je proto volena vzestupně, tj. od nejšetrnějšího k více invazivním – tzv. step-up approach. Jeho principem není co nejúplnější okamžité odstranění veškerých nekrotických hmot a co nejdokonalejší sanace všech postižených prostorů v jedné době, ale volba co nejšetrnější techniky, jež zajistí spolu s antibiotiky dostatečnou kontrolu infekce, aby nedošlo k progresi stavu do sepse, případně septického šoku s multiorgánovým selháním. Anatomické poměry u velké části nemocných neumožňují libovolnou volbu drenážní techniky, ale umožňují pouze některou z nich. Pacienti s infikovanou nekrózou by proto měli být primárně hospitalizováni na pracovištích, která disponují možností výběru různých technik a která jsou schopna vyřešit i případné vzniklé komplikace. Prakticky to znamená dostupnost endoskopického pracoviště se zkušenostmi s endoskopickou drenáží a nekrektomií, pracoviště invazivní radiologie umožňující perkutánní drenáž s pomocí zobrazovacích metod, skiaskopického pracoviště k zajištění postupného navyšování kalibrů zavedených drénů a dostupnost okamžité vazografické intervence v případě

velkého krvácení způsobeného arozí cévy zánětem nebo iatrogenně. V neposlední řadě by měl být k dispozici pankreatobiliární chirurg a plně vybavená jednotka intenzivní péče resuscitačního typu, schopná poskytovat komplexní léčbu kriticky nemocných včetně umělé plicní ventilace, náhrady funkce ledvin apod. Je výhodné, pokud představitelé zmíněných odborností tvoří dedikovaný pankreatický tým a společně se podílejí na klíčových rozhodnutích vztahujících se k volbě jednotlivých metod u konkrétních pacientů a k jejich načasování.

Souhrn důkazů

Klinické důkazy

Bylo zahrnuto 12 studií publikovaných ve 13 článcích.^{72–84} Podrobné informace o zahrnutých studiích a GRADE hodnocení jistoty důkazů je uvedeno v příloze E v tabulkách P27–P41 (viz přílohy, Klinická otázka 6). Cílem všech studií bylo najít nejefektivnější metodu léčby (suspektně) infikované pankreatické nekrózy. Byly identifikovány 2 randomizované a 9 nerandomizovaných studií a jedna metaanalýza individuálních patientských dat z nerandomizovaných kohort. Jedna RCT srovnávala minimálně invazivní výkony (perkutánní, nebo endoskopické) s otevřeným chirurgickým přístupem. Druhá z randomizovaných studií byla porovnáním endoskopické drenáže prováděné v postupných krocích s narůstající invazivitou (step-up approach) s obdobnou vzestupnou strategií používající techniky miniinvazivní chirurgie. Nerandomizované studie se zabývaly srovnáním endoskopické nebo perkutánní step-up strategie s otevřenou chirurgií; miniinvazivní chirurgie s perkutánní drenáží; miniinvazivní chirurgie se třemi různými typy otevřené chirurgie; miniinvazivní chirurgie (endoskopické nekrektomie) s otevřenou chirurgií; miniinvazivní chirurgie (endoskopické nekrektomie) se strategií step-up; strategii step-up s otevřenou chirurgií; perkutánní drenáž s otevřenou chirurgií; kombinaci technik (perkutánní drenáž a video-asistované retroperitoneální debridement – VARD) s otevřenou chirurgií; a kombinaci technik (perkutánní drenáž a video-asistované retroperitoneální debridement – VARD) s perkutánní drenáží.

Ekonomické důkazy

Byly nalezeny a zařazeny dvě relevantní zdravotně ekonomické studie. Souhrn výsledků je v příloze E v tabulce P42.

Závěry z důkazů

Veškeré důkazy se týkaly dospělých a mladých lidí nad 16 let věku.

Klinické závěry: Minimálně invazivní výkony (perkutánní nebo endoskopická transgastrická drenáž) versus otevřená chirurgie

Při srovnání miniinvazivních výkonů s otevřenou chirurgií byl v jedné randomizované studii nalezen významný rozdíl v letalitě ve prospěch otevřené chirurgie (1 studie; n = 88; nízká kvalita). Co se týká komplikací provedených intervencí, nalezla studie rozporné výsledky. Nebyl nalezen rozdíl v incidenci enterokutánních píštělí, perforací dutých orgánů, které by vyžadovaly intervenci, intraabdominálního krvácení a mnohočetných systémových komplikací (1 studie; n = 88; středně nízká kvalita).

Miniinvasivní výkony byly však spojeny s nižším výskytem nového multiorgánového selhání a měly protektivní vliv na pankreatickou funkci (nižší výskyt nového diabetu a potřeby suplementace pankreatických enzymů) (1 studie; n = 88; střední až vysoká kvalita).

Klinické závěry: Miniinvasivní výkony (endoskopické) versus otevřená chirurgie

Jedna nerandomizovaná studie srovnávající endoskopickou intervenci s otevřenou chirurgií prokázala nižší letalitu ve skupině léčené endoskopicky (1 studie; n = 254; velmi nízká kvalita).

Klinické závěry: Endoskopická step-up strategie versus perkutánní drenáž s možnou progresí do otevřené chirurgie

Jedna nerandomizovaná studie srovnávající tyto dvě strategie prokázala nižší letalitu u endoskopicky léčené skupiny nemocných (1 studie; n = 24; velmi nízká kvalita). Nebyl nalezen rozdíl ve výskytu komplikací včetně nového orgánového selhání, MOF, krvácení do horního GIT, intraabdominálního krvácení a pankreatických píštělí. Endoskopická léčba byla spojena s nižším výskytem enterokutánních píštělí nebo perforací (1 studie; n = 24; velmi nízká kvalita). Endoskopická léčba byla také spojena s kratší dobou pobytu na JIP i v nemocnici (1 studie; n = 24; velmi nízká kvalita).

Klinické závěry: Endoskopická versus miniinvasivní chirurgická step-up strategie

Jedna randomizovaná studie srovnávající endoskopickou a miniinvasivní chirurgickou step-up strategii prokázala významně nižší výskyt pankreatických píštělí u endoskopicky léčených nemocných (1 studie; n = 98; vysoká kvalita) a pravděpodobně kratší pobyt v nemocnici a nižší výskyt nových orgánových selhání (1 studie; n = 98; střední kvalita). Nicméně byla konstatována i možná zvýšená letalita u endoskopicky léčené skupiny, ačkoliv v tomto ohledu je výsledek silně nejistý (1 studie; n = 98; nízká kvalita). U ostatních komplikací (krvácení, nové multiorgánové selhání, perforace vnitřního orgánu nebo enterokutánní píštěl) nebyl nalezen žádný rozdíl mezi skupinami stejně jako v pankreatické funkci (endo- i exokrinní funkce pankreatu) (1 studie; n = 98; nízká kvalita).

Klinické závěry: Miniinvasivní výkon (kombinovaná endoskopická a perkutánní drenáž – dual modality drainage – DMD) versus perkutánní drenáž

Jedna nerandomizovaná studie prokázala zkrácení doby pobytu a možné snížení letality u nemocných léčených DMD (1 studie; n = 94; velmi nízká kvalita). Nebyly nalezeny rozdíly v komplikacích (pseudoaneuryzmata) (1 studie; n = 94; velmi nízká kvalita).

Klinické závěry: Minimálně invazivní chirurgický výkon (otevřené nebo videoasistované retroperitoneální debridement) versus otevřená chirurgie (open abdomen s kontinuální laváží nebo laparotomie s primárním uzavřením břišní dutiny)

V jedné nerandomizované studii bylo nalezeno ve skupině léčené miniinvasivní technikou možné snížení letality (2 studie; n = 360; velmi nízká kvalita) a komplikací (krvácení) (1 studie; n = 106; velmi nízká kvalita), nebyl nalezen rozdíl v počtu perforací střeva nebo reintervencí (1 studie; n = 106; velmi nízká kvalita).

Klinické závěry: Kombinace intervencí (step-up approach) versus otevřená nekrektomie

V jedné nerandomizované studii byla ve skupině léčené kombinací intervencí nalezena nižší letalita, menší počet závažných komplikací (sepsy, perzistující MODS, krvácení z erozí) a lepší pankreatické funkce (vznik diabetu 3c) (1 studie; n = 220; velmi nízká kvalita).

Klinické závěry: Minimálně invazivní zákrok (fokusovaná otevřená nekrektomie) versus otevřená chirurgie

V jedné nerandomizované studii byla nalezena nižší letalita a menší potřeba opakovaných intervencí bez vlivu na počet komplikací (píštěle) u fokusované (peroperačním ultrazvukem navigované) chirurgické nekrektomie ve srovnání se standardním otevřeným chirurgickým výkonem (1 studie; n = 70; velmi nízká kvalita).

Klinické závěry: Perkutánní drenáž versus kombinovaná intervence (laparotomie s nekrektomií a pasivní nebo aktivní drenáží)

Jedna nerandomizovaná studie prokázala nižší letalitu a méně komplikací (ranné infekce, chirurgické krvácení, pankreatické nebo střevní píštěle) ve skupině léčené perkutánní drenáží (1 studie; n = 17–19; velmi nízká kvalita).

Klinické závěry: Srovnání kombinovaných intervencí (perkutánní drenáž plus VARD versus laparotomie s nekrektomií a aktivní nebo pasivní drenáží)

Jedna nerandomizovaná studie našla nižší letalitu a méně komplikací (ranné infekce, chirurgické krvácení, pankreatické nebo střevní píštěle) u nemocných léčených kombinací perkutánní drenáže a VARD (1 studie; n = 17–22; velmi nízká kvalita).

Klinické závěry: Kombinovaná intervence (perkutánní drenáž plus VARD) versus samotná perkutánní drenáž

Jedna nerandomizovaná studie našla nižší letalitu a méně komplikací (ranné infekce, chirurgické krvácení, pankreatická nebo střevní píštěl) u skupiny léčené samotnou perkutánní drenáží (1 studie; n = 22; velmi nízká kvalita).

Klinické závěry: Perkutánní drenáž versus otevřená nekrektomie

Jedna nerandomizovaná studie prokázala nižší letalitu a menší potřebu opakování výkonů ve skupině léčené perkutánně (1 studie; n = 30; velmi nízká kvalita). Studie měla rozporné výsledky u komplikací: zatímco u gastrointestinálních píštělí byly výsledky lepší u perkutánní drenáže, byla otevřená chirurgie spojena s nižším výskytem pankreatických píštělí a krvácení. Nebyl nalezen rozdíl ve výskytu perforací střeva (1 studie; n = 30; velmi nízká kvalita).

Klinické závěry: Minimálně invazivní výkon / endoskopie) versus kombinovaná intervence (step-up strategie, drenáž a chirurgie)

Jedna nerandomizovaná studie neprokázala rozdíl v letalitě (1 studie; n = 24; velmi nízká kvalita). Minimálně invazivní výkony byly prokazatelně spojeny s kratší dobou pobytu, lepší funkcí pankreatu

(nová endokrinní insuficience) a nižším počtem opakovaných procedur a pravděpodobně i s lepší exokrinní funkcí slinivky a nižším počtem komplikací (1 studie; n = 24; velmi nízká kvalita).

Ekonomické závěry

Byla nalezena jedna ekonomická analýza srovnávající minimálně invazivní step-up strategii s otevřenou chirurgií u pacientů s infikovanou nebo suspektně infikovanou pankreatickou nekrózou. U otevřené chirurgie činila částka na jednoho přeživšího pacienta 163 tis GBP, zatímco step-up strategie byla spojena s menším počtem závažných komplikací; cena na pacienta činila o 4 977 GBP méně, závažných komplikací bylo o 45 % méně. Tato analýza byla hodnocena jen jako částečně použitelná se závažnými omezeními.

Jedna analýza srovnávající dvě miniinvazivní step-up metody (endoskopickou a perkutánní) našla nižší ekonomickou výhodnost perkutánní techniky (728 000 GBP na jeden rok QALY). Taktéž tato studie byla hodnocena jen jako částečně použitelná se značným omezením.

Odůvodnění doporučení

Viz následující kapitola.

6. Časování léčby infikované nekrózy u pacientů s akutní pankreatitidou

Načasování intervence infikované nekrózy je velmi důležité. Infekce nekrózy bývá identifikována obvykle zhruba ve čtvrtém týdnu od počátku onemocnění nebo později, obvykle na podkladě přítomnosti plynu v nekróze při CT vyšetření. Nekróza bývá po čtyřech a více týdnech již obvykle ohraničena a v dalším průběhu většinou kolikvuje, což umožňuje úspěšné provedení drenáže nebo nekrektomie. Na druhé straně narůstá nebezpečí systémového šíření infekce s případnou progresí do poškození nebo selhání vzdálených orgánů. Důležité je nalézt vhodný okamžik k časně drenáži nebo k debridementu tak, aby bylo možno předejít zhoršování stavu pacienta, a přitom aby dostatečné ohraničení a kolikvace nekrózy umožnily provedení drenážního výkonu nebo debridement.

Následující přehled je zaměřen na optimální načasování intervencí při léčbě infikované nekrózy pankreatu.

Klinická otázka 7

Kdy je klinicky a ekonomicky nejvhodnější doba pro intervenci (suspektně) infikované nekrózy u akutní pankreatitidy?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s infikovanou nekrózou na podkladě akutní pankreatitidy Dospělí a mladí jedinci nad 16 let věku
I, C	INTERVENCE A KOMPARACE	Časná intervence (tak jak ji definují jednotlivé studie) Pozdní intervence (definice ze studií) alespoň 6 týdnů od vzniku onemocnění Uvažovány budou následující typy intervencí: - Minimálně invazivní výkony (perkutánní, endoskoické, případně kombinované) - Otevřená chirurgie - Perkutánní drenáž (radiologická) - Antibiotická léčba - Žádná léčba - Kombinace intervencí
O	VÝSTUPY	Kritické výstupy: - Kvalita života do 1 roku - Letalita do 1 roku - Délka pobytu na JIP a v nemocnici do 1 roku Důležité výstupy: - Počet opakovaných zákroků do 1 roku - Rekurence infekcí do 1 roku - Komplikace (např. krvácení, píštěle...) do 1 roku - Funkce pankreatu (např. rozvoj diabetu) do 1 roku - Další aspekty - Rozsah nekroz

		• Výsledky kultivací • Přítomnost orgánových selhání
	DESIGN STUDIÍ	RCT nebo systematické přehledy RCT. Pokud nebude nalezen dostatek důkazů pro formulaci doporučení v RCTs, budou zařazeny nerandomizované studie.

Doporučení 12

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
12. Při léčbě infikované pankreatické nekrózy je nutno individuálně zvážit, kdy je klinicky nutno provést drenáž nebo debridement časně a kdy je možno vyčkat a využít výhodnější, odložený výkon.	DDP		DDP	

Zdroj doporučení: NICE¹

Komentář autorů KDP

Rozhodnutí o načasování případného invazivního výkonu směřujícího k řešení infikované nekrózy pankreatu je výslednicí mnoha faktorů, a proto je v doporučení zvolena formulace „individuálně zvážit“. Samotná diagnóza infikované nekrózy spočívá na jedné straně na nález plynových inkluzí v nekrotické kolekci na kontrastním CT nebo na zhoršování klinického stavu pacienta se známkami infekce nebo sepse, případně na pozitivitě kultivací (hemokultura, aspirát získaný tenkou jehlou z kolekce) na straně druhé. V druhém případě je na místě vyloučit jiný zdroj infekce. Při příznacích infekce by měla být nasazena širokospektrá antibiotická léčba s eventuální úpravou dle relevantních kultivací, což u menší části nemocných může stav vyřešit, častěji je však nutný také drenážní výkon s případnou nekrektomií. Většina současných doporučení se shoduje na tom, že je vhodné výkon odložit do vytvoření membrány, tedy do stadia ohraničené nekrózy (walled-off necrosis), což usnadní bezpečný a důkladný debridement infikovaných nekrotických tkání. Proces ohraničování však může trvat několik týdnů. Požadavek na vytvoření dobře definované membrány pochází z doby, kdy se převážná většina infikovaných nekróz řešila chirurgicky a není jisté, zda je tato podmínka nezbytně platná i v době minimálně invazivních výkonů endoskopických, nebo perkutánních. Na toto téma byla po uzavěru tvorby těchto doporučení publikována multicentrická randomizovaná studie,⁸⁵ jež nenalezla rozdíl v mortalitě nebo ve výskytu komplikací mezi pacienty randomizovanými do skupiny s intervencí provedenou bezprostředně po detekci infikované nekrózy nebo s intervencí načasovanou odloženě až po tvorbě membrány. Pacienti léčení odloženě měli v průměru méně intervencí, což svědčí pro možnost konzervativního vyřešení antibiotickou léčbou u části nemocných (39 %) a možná i o technicky snazším debridementu u vyzrálých kolekcí. Na druhé straně byli však někteří nemocní podrobeni intervenci dříve, protože si ji vynutil přes antibiotickou léčbu se zhoršující klinický stav. Na základě dostupných dat nelze tedy poskytnout jiné doporučení než rozhodnutí o načasování intervence zvážit zcela individuálně, nejlépe v mezioborovém týmu se zkušenostmi s moderní léčbou těžké akutní pankreatitidy minimálně invazivními metodami v rámci step-up approach.

Souhrn důkazů

Klinické důkazy

Byla zahrnuta jedna studie.⁸⁶ Podrobné informace o zahrnutých studiích a GRADE hodnocení jistoty důkazů je uvedeno v příloze E v tabulkách P43–P44 (viz přílohy, Klinická otázka 7). Cílem studie bylo zjistit, kdy je nejvhodnější doba pro intervenci (suspektně) infikované nekrózy u akutní pankreatitidy. Jednalo se o nerandomizovanou srovnávací studii, která hodnotila efekt časná intervence ve srovnání s pozdní. Byly použity různé techniky intervence.

Ekonomické důkazy

Nebyla nalezena žádná relevantní studie.

Závěry z důkazů

Klinické závěry týkající se pozdní versus časná intervence u pacientů s orgánovým selháním

Srovnáním časná a pozdní intervence u pacientů s orgánovým selháním se zabývala jedna nerandomizovaná studie. U pacientů s pozdní intervencí byla prokázána nižší letalita, menší výskyt nitrobršíšního krvácení i menší nutnost opakování intervencí (n = 82; velmi nízká kvalita). Nebyl nalezen významný rozdíl ve výskytu enterokutánních píštělí nebo nového orgánového selhávání (n = 82; velmi nízká kvalita).

Klinické závěry týkající se pozdní versus časná intervence u pacientů bez orgánového selhání

Jedna nerandomizovaná studie srovnávala časnou a pozdní intervenci u nemocných bez orgánového selhání. Výsledky svědčily pro možný přínos časná intervence na snížení letality, zatímco v počtu opakovaných intervencí, výskytu nitrobršíšního krvácení, enterokutánních píštělí nebo nového orgánového selhání nebyl mezi skupinami významný rozdíl (n = 141; velmi nízká kvalita).

Ekonomické závěry

Nebyly nalezeny žádné relevantní studie na toto téma.

Odůvodnění doporučení

Vzájemné porovnání různých klinických výstupů

Tvůrčí skupina zdrojového KDP považuje za nejzásadnější (kritické) následující výstupy: letalitu, délku pobytu (na JIP i v nemocnici) a kvalitu života. Důležitými parametry jsou i počet intervencí, rekurence infekcí, komplikace (např. krvácení nebo píštěle) a funkci pankreatu (např. exokrinní insuficienci nebo diabetes). O kvalitě života nebo rekurenci infekcí však nebyly nalezeny žádné údaje.

Kvalita klinických důkazů

Do review byly zařazeny dvě randomizované a deset nerandomizovaných studií.

Kvalita důkazů v randomizovaných studiích srovnávajících minimálně invazivní výkony (perkutánní nebo endoskopické) s otevřenými chirurgickými výkony sahala od nízké po vysokou, u kritických výstupů byla však nízká z důvodu nepřesnosti.

Kvalita důkazů v randomizovaných studiích srovnávajících endoskopickou step-up strategii se step-up strategií chirurgickou sahala od nízké po vysokou a byla významně limitována nepřesností.

Kvalita důkazů ve studiích srovnávajících minimálně invazivní výkony (endoskopické) s otevřenou chirurgií byla velmi nízká vzhledem k riziku zkreslení (bias).

Kvalita důkazů při srovnání endoskopické a perkutánní step-up strategie s možností progresu až k otevřené chirurgii byla pro všechny výstupy velmi nízká z důvodu nepřesnosti (imprecision) a zkreslení (bias).

Kvalita důkazů při srovnání minimálně invazivních chirurgických výkonů s perkutánní drenáží byla velmi nízká z důvodu rizika zkreslení (bias) a nepřesnosti (imprecision).

Kvalita důkazů pro srovnání minimálně invazivní chirurgie s různými typy otevřených chirurgických výkonů byla taktéž vyhodnocena jako velmi nízká pro riziko zkreslení a nepřesnosti.

Kvalita důkazů v nerandomizovaných studiích srovnávajících strategii step-up s otevřenou chirurgií, perkutánní drenáž s otevřenou chirurgií, kombinaci perkutánní a VARD techniky s otevřenou chirurgií i srovnání kombinované techniky (perkutánní + VARD) s perkutánní drenáží byla taktéž hodnocena jako velmi nízká pro riziko zkreslení a nepřesnosti.

Kvalita důkazů srovnávajících minimálně invazivní chirurgické výkony a strategii step-up byla hodnocena jako nízká pro riziko zkreslení.

Tvůrčí skupina zdrojového KDP upustila od zpracování metaanalýzy studií, jež by používala předem plánované kategorie intervencí, protože jednotlivá srovnání měla minimální styčné body. I v těch případech, kde byla nalezena podobná kritéria ke vzájemnému srovnání, byly intervence příliš heterogenní, a zpracování metaanalýzy tudíž nebylo možné.

Porovnání klinických výhod a nevýhod

Typy intervencí

Minimálně invazivní chirurgie versus otevřená chirurgie – randomizovaná data

Tvůrčí skupina zdrojového KDP vyhodnotila důkazy z jedné randomizované studie jako středně až vysoce kvalitní. Tyto důkazy svědčí pro významný přínos minimálně invazivních výkonů, neboť jsou spojeny s nižším výskytem závažných komplikací (multiorgánové selhání), které jsou významným faktorem ovlivňujícím letalitu, ale i incidenci diabetu a výskyt hernií v operační jizvě. Ve skupině pacientů léčených step-up strategií byla nalezena nepatrně vyšší letalita, nicméně kvalita důkazu byla v tomto případě velmi nízká, a proto na nich nebylo možno založit doporučení. V souhrnu svědčí závěry jmenované studie ve prospěch minimálně invazivních výkonů.

Endoskopická step-up strategie versus minimálně invazivní chirurgická step-up strategie – randomizovaná data

Randomizovaná studie poskytla důkazy střední až vysoké kvality, jež svědčí o přínosu endoskopické techniky, která byla spojena s kratší délkou pobytu v nemocnici, nižším výskytem nového orgánového selhávání a pankreatických píštělí. Na druhé straně byla ve skupině léčené endoskopicky nalezena vyšší letalita. Tvůrčí skupina zdrojového KDP považuje toto mírné zvýšení letality za důsledek statistické chyby vzniklé nízkou incidencí jevu (letality) v malém souboru nemocných a nedomnívá se, že se jedná o klinicky významný rozdíl. V ostatních parametrech se nelišila skupina nemocných léčených endoskopicky od pacientů léčených miniinvasivní chirurgií. Do uvedené studie byli zařazeni z důvodu randomizace jen nemocní, jejichž anatomické poměry umožňovaly použít obě metody – perkutánní i endoskopickou. Nemocní s nekrózami uloženými tak, že byly dosažitelné pouze jednou z uvedených metod, byli ze studie vyřazeni. Závěry studie jsou tedy platné pouze pro nemocné, u nichž jsou použitelné oba přístupy, což představuje asi 30 % pacientů indikovaných k nekrektomii.

Observační data

Bylo konstatováno, že mnoho nerandomizovaných studií bylo provedeno na malých vzorcích, což se také projevilo ve sníženém hodnocení jejich kvality z důvodu nepřesnosti. Zobecnitelnost výsledků těchto studií je velmi omezená. Nicméně metaanalýza individuálních patientských dat poskytla údaje podporující závěry randomizovaných studií – byla nalezena nižší letalita minimálně invazivních výkonů (endoskopických i perkutánních), obzvláště u pacientů s vysokým rizikem úmrtí.

Načasování intervence

Jedna nerandomizovaná studie srovnávala časnou a pozdní intervenci u pacientů s orgánovým selháním a bez něj. Autoři studie došli k závěru, že pozdní intervence je spojena s nižší letalitou, nižším výskytem nitrobršíšního krvácení a nižší potřebou opakovaných výkonů v podskupině nemocných s orgánovým selháním, ale ne bez něj. Výskyt enterokutánních píštělí a nově vzniklého orgánového selhání se mezi skupinami nelišil.

Tvůrčí skupina zdrojového KDP zvažovala rizika spojená s časným, nebo pozdním načasováním intervencí. Například časný výkon může exacerbovat nebo vést ke kritickému stavu a přináší s sebou zvýšené riziko úmrtí nebo komplikací, např. krvácení. Odložená intervence tato rizika snižuje, na druhé straně však vede k vyššímu riziku komplikací infekčních. Tvůrčí skupina zdrojového KDP považuje za potřebné výslovně zdůraznit, že pozdní intervence mají své výhody i nevýhody, které je zapotřebí zvažovat přísně individuálně.

Shrnutí

Tvůrčí skupina zdrojového KDP se shodla na tom, že existuje dostatek důkazů podporujících použití minimálně invazivních technik v léčbě infikované nekrózy pankreatu a že metodou první volby by měly být endoskopické zákroky, které jsou spojeny s kratší dobou pobytu v nemocnici, menším počtem komplikací a jsou pacienty lépe snášeny. Z tohoto důvodu bylo vysloveno doporučení používat minimálně invazivní zákroky a v případě příznivých anatomických poměrů zvolit přednostně endoskopickou cestu. Přibližně u 60–70 % nemocných predisponuje anatomické uložení nekrózy k volbě pouze jedné z metod – buď perkutánní, nebo endoskopické techniky. Zásadní je anatomický vztah nekrózy k zadní stěně žaludku (pro endoskopický přístup) nebo k posterolaterální části břišní stěny (pro perkutánní přístup). Endoskopické techniky lze použít, na rozdíl od technik perkutánních,

pouze u kolekcí ohraničených membránou. Současná doporučení pro endoskopickou léčbu akutní pankreatitidy byla podrobně formulována Evropskou společností gastrointestinální endoskopie v r. 2018.⁸⁷

Tvůrčí skupina zdrojového KDP se shodla na tom, že nemocnice, které provádějí minimálně invazivní techniky v léčbě infikovaných pankreatických nekróz, by měly být schopny poskytnout jak endoskopické, tak perkutánní výkony pacientům s ohledem na jejich individuální potřeby.

Načasování intervence by mělo být posuzováno zcela individuálně při zvážení možných rizik časně i pozdní intervence. Zde je nutno zvážit zejména riziko vyšší úmrtnosti u příliš časně intervence stejně jako možnost rozvoje závažných komplikací, pokud je výkon odkládán příliš dlouho. Vzhledem k tomu, že tato rozhodnutí je zapotřebí provádět na plně individuální bázi a není možno dát přesné doporučení, jak postupovat, byla zvolena obecná formulace „zvážit nutnost“ časně, či pozdní intervence.

Ekonomická efektivita

Typ intervence

Byly identifikovány dvě ekonomické studie, jež srovnávaly různé přístupy.

Jedna zdravotně ekonomická studie porovnávala minimálně invazivní step-up strategii s otevřenou chirurgií na skupině pacientů s akutní pankreatitidou a známými pankreatické nebo peripankreatické nekrózy na CT. Byla použita tatáž data porovnávající účinnost obou procedur, jako bylo uvedeno v klinické části tohoto review. Minimálně invazivní přístup byl spojen s nižšími finančními náklady (o 4 977 GBP) a menším počtem závažných komplikací a kratší dobou pobytu. Jak zmíněno výše, o 3 % vyšší letalita (1 úmrtí navíc) v této větvi není považováno za významný rozdíl. Ve světle důkazů, že minimálně invazivní přístup je klinicky efektivnější se zdá, že užití této techniky jako metody první volby může být spojeno s významnými finančními úsporami. Publikované vyhodnocení nákladů zahrnovalo pouze náklady vzniklé do 6 měsíců. Minimálně invazivní techniky jsou spojeny s nižším výskytem závažných komplikací a tím i menší nutností jejich následného řešení. Proto lze předpokládat, že v delším časovém horizontu vznikne ještě méně dodatečných výdajů než za prvních 6 měsíců.

Další zdravotně ekonomická analýza porovnávala endoskopickou a perkutánní step-up strategii. Perkutánní přístup byl nepatrně efektivnější, ale výrazně dražší (o 11 725 GBP na pacienta), stejně jako byly výrazně vyšší náklady na jeden rok kvalitního života (quality adjusted life-year – QUALY).

I zde byl odhad nákladů limitován faktem, že byla analyzována jen kvalita života přeživších nemocných do půl roku po příslušném výkonu, a tím nebyly vzaty v úvahu náklady na případnou léčbu pozdních komplikací. V tomto případě nebyly drobné klinické výhody perkutánního přístupu rozhodující. Rozdíl v nákladech ve prospěch endoskopického přístupu byl způsoben zejména rozdílnou délkou pobytu v nemocnici (9 247 GBP), společně s náklady na léčbu komplikací, i přesto, že vlastní perkutánní výkon je o něco levnější.

Tvůrčí skupina zdrojového KDP se shodla na tom, že miniinvazivní výkony vedou rychleji k uzdravení, jsou spojeny s kratší dobou pobytu v nemocnici a s méně komplikacemi, což vede k lepší kvalitě života, větší spokojenosti nemocných a k nižším celkovým nákladům na léčbu.

Ve výsledku lze říci, že výkony, které vedou k lepším výsledkům, zejména ke kratší době pobytu v nemocnici a k menšímu počtu komplikací, jsou též spojeny s nižšími celkovými náklady. Z tohoto důvodu jsou v léčbě infikované nekrózy pankreatu indikovány minimálně invazivní výkony a pokud je to možné, měl by být volen přednostně endoskopický přístup.

Načasování intervence

Na toto téma nebyla nalezena odpovídající zdravotně ekonomická studie. Lze předpokládat, že postupy, které zkracují dobu hospitalizace a jsou spojeny s nižším počtem komplikací budou i ekonomicky výhodnější.

Další fakta hodná zřetele

Je nutno vzít v úvahu, že jen u menšiny nemocných je možno provést endoskopický, stejně jako perkutánní výkon. Názory na to, jaké anatomické poměry jsou pro danou metodu vhodné se mohou mezi jednotlivými centry lišit. Výkony by měly být prováděny odborníky s prokazatelnou zkušeností, nejlépe ve specializovaném pankreatickém centru, jež by mělo mít k dispozici kromě endoskopického pracoviště též radiologické pracoviště schopné provádět intervenční výkony (CT, skiaskopie, vazografie), chirurgické pracoviště se zkušenostmi s pankreatickou chirurgií a plně vybavenou jednotku intenzivní péče.⁸⁸

V randomizované studii, která srovnávala perkutánní a endoskopické step-up strategie, byly používány pigtailové a nasocystické drény, jež byly mezitím překonány používáním kovových samoexpandibilních stentů (tzv. LAMS – lumen apoziciční metalické stenty). Z těchto důvodů je pravděpodobné, že dnešní endoskopické výkony budou ještě efektivnější a pravděpodobně i dražší.

Důležitým faktorem v rozhodnutí doporučit endoskopické intervence jako metody první volby byly také názory pacientů. Perkutánní drenáž je spojena s větším diskomfortem nemocných, bolestí, někdy i s únikem tekutiny a s nutností častých proplachů a bývá ve výsledku příčinou delšího pobytu v nemocnici.

7. Urgentní ERCP u akutní biliární pankreatitidy

Žlučové kameny představují nejčastější příčinu vzniku akutní pankreatitidy (40–70 %). Předpokládá se, že u akutní biliární pankreatitidy dojde k přechodné obstrukci Vaterské papily kamenem, což vede ke zvýšení tlaku v pankreatickém vývodu s následnou aktivací pankreatických trávicích enzymů. Většina konkrementů, které způsobily akutní pankreatitidu, projde papilou do duodena. Terapeutické ERCP je využíváno od 70. let 20. století k drenáži žlučových cest u pacientů s akutní biliární pankreatitidou komplikovanou perzistující choledocholitiázou a biliární obstrukcí, obzvláště pokud je provázena akutní cholangitidou. Léčba spočívá typicky v papilosfinkterotomii a extrakci žlučových kamenů.

Rolí urgentního ERCP u akutní biliární pankreatitidy se zabývalo několik randomizovaných kontrolovaných studií a metaanalýz. Pro některé klinické situace a výstupy byly nalezeny výhody, pro jiné nikoli. Podle dvou současných doporučení je urgentní (do 24 hodin od přijetí) ERCP indikováno, pokud je akutní pankreatitida (nezávisle na její tíži) komplikována cholangitidou. Indikací v takovém případě není léčba akutní biliární pankreatitidy, ale léčba cholangitidy. ERCP je také obecně indikované u perzistujících či progredujících laboratorních známek biliární obstrukce a při nálezů choledocholitiázy, ale není jasné, do kdy je vhodné výkon provést (zda do 24, 48 nebo 72 hodin). V ostatních případech akutní biliární pankreatitidy je k ozřejmění choledocholitiázy indikována endosonografie nebo magnetická rezonance (MRCP), obvykle před plánovanou cholecystektomií.

U nemocných s cholangitidou představuje urgentní ERCP s dekompresí žlučových cest základní léčebné opatření, a proto jsou tito pacienti pravidelně vyřazováni ze studií, které se zabývají indikací urgentního ERCP u akutní biliární pankreatitidy, i když rozlišení cholangitidy od perzistující biliární obstrukce může být u pacientů s akutní biliární pankreatitidou obtížné. Diagnóza akutní cholangitidy se dříve stanovovala přítomností Charcotovy triády (bolest v pravém horním kvadrantu břicha, ikterus, horečka) a leukocytózou, nebo ještě lépe pomocí Reynoldsovy pentády (Charcotova trias, zmatenost a septický šok). Pokud není přítomna leukocytóza nebo horečka, je diagnóza cholangitidy méně pravděpodobná, ale pokud je vyjádřena cholestáza, choledocholitiáza a biliární dilatace, je nutno ji stále brát v úvahu. Tato klinická nejednoznačnost představuje významnou limitaci mnohých studií, které se zabývají indikací ERCP u akutní biliární pankreatitidy. Situaci by měla do budoucna usnadnit tzv. Tokijská doporučení z roku 2018, která se zabývají problematikou akutní cholangitidy (viz komentář níže). Ve studiích, jež jsou základem našich doporučení, však tato klasifikace ještě užitá nebyla.

Klinická otázka 8

Má být u akutní biliární pankreatitidy provedeno urgentní ERCP?

P	POPULACE/PACIENT	Akutní biliární pankreatitis
I	INTERVENCE	Urgentní ERCP
C	KOMPARACE	Konzervativní léčba
O	VÝSTUPY	Potřeba intervence pankreatických nekróz, délka pobytu v nemocnici, úplná nekróza pankreatu, výskyt infikované (peri)pankreatické nekrózy, selhání jednoho nebo více orgánů,

		perzistující orgánové selhání (jednoho orgánového systému) nebo perzistující multiorgánová dysfunkce, letalita
	DESIGN STUDIÍ	RCT

oporučení 13

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
13. U pacientů s akutní biliární pankreatitidou bez cholangitidy navrhuje neprovádět urgentní ERCP.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Zdroj doporučení: American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis²

Komentář autorů KDP

Pro stanovení správného léčebného postupu u akutní pankreatitidy je zcela zásadní odlišit nemocné s akutní cholangitidou. K tomuto účelu pracovní skupina autorů tohoto KDP doporučuje tzv. Tokijskou klasifikaci z r. 2018 (TG18)⁸⁹ uvedenou v tabulce níže. K rychlému vyhodnocení výsledků vyšetření při podezření na cholangitidu je možno též užít aplikaci, jež je volně ke stažení zde:

http://www.jshbps.jp/modules/en/index.php?content_id=47

A	Systémové známky zánětu
A1	Teplota nebo zimnice
A2	Laboratorní známky (leukocyty $< 4 \cdot 10^9$ nebo $> 10 \cdot 10^9$), zvýšené CRP
B	Cholestáza
B1	Ikterus (bilirubin $> 34 \mu\text{mol/l}$)
B2	Zvýšení transamináz nebo obstrukčních enzymů nad 1,5násobek normy
C	Zobrazovací vyšetření
C1	Dilatace žlučových cest
C2	Nález stenózy, konkrementu nebo stentu
Hodnocení: - Suspektní cholangitis : Jeden znak z A + jeden znak z B nebo C - Jistá cholangitis: Jeden znak z A, B a C	

Souhrn důkazů

Úlohou urgentního ERCP u akutní biliární pankreatitidy se zabývalo celkem 8 studií.²⁴ Podrobné informace o zahrnutých studiích a GRADE hodnocení jistoty důkazů je uvedeno v příloze E v tabulkách P45–P46 (viz přílohy, Klinická otázka 8). Urgentní ERCP nemělo ve srovnání s konzervativní léčbou žádný vliv na letalitu nebo orgánové selhání (respirační nebo renální), rozvoj pankreatické nebo peripankreatické nekrózy ať sterilní, nebo infikované. Analýza podskupin ve studiích, jež jasně

vyčleňovaly pacienty s biliární obstrukcí, přinesla shodný závěr. Tvůrčí skupina zdrojového KDP si je vědoma skutečnosti, že v jedné ze studií byla nalezena kratší doba hospitalizace u intervenční skupiny, avšak považuje důkazy za všeobecně velmi slabé. Kvalita důkazů byla obecně nízká pro nejednotnost výsledků a užití nepřímých důkazů. Publikované studie taktéž nebyly zcela důsledné ve vyřazení nemocných s akutní cholangitidou, která je jednoznačnou indikací k ERCP u nemocných s akutní biliární pankreatitidou i bez ní.

Český autorský tým zvážil ještě jednu další studii, jež stávající doporučení dále potvrzuje.⁹⁰

Informace pro pacienty

Akutní pankreatitis je lékařský termín označující náhle vzniklý zánět slinivky břišní.

Slinivka břišní je podlouhlý orgán velký asi 15 cm uložený za žaludkem na zadní stěně dutiny břišní. Jeho hlavním úkolem je tvorba pankreatické šťávy, která je vylučována do střeva a která se podílí na trávení potravy. Další důležitou funkcí slinivky břišní je produkce hormonů, z nich nejznámějším je inzulin. Jeho nedostatek způsobuje cukrovku.

Zánět slinivky břišní se projevuje náhle vzniklou bolestí břicha, obvykle v nadbříšku. Může být způsoben žlučovými kameny, požíváním alkoholu, působením virů, některých faktorů vnitřního prostředí, poraněním břicha, poruchou hospodaření s tuky, vlivem některých léků i vrozených předpokladů. Asi 80 % akutních pankreatitid odezní během několika dní bez větších následků. Zbývající část však může probíhat velmi komplikovaně a těžký zánět může způsobit i úplné odumření slinivky nebo jejího okolí, poruchu funkce vzdálených, životně důležitých orgánů (např. oběhové soustavy, plic, ledvin, systému srážení krve, jater apod), může vést k otravě krve (tzv. sepsi) a v konečném důsledku může způsobit dlouhodobý (týdny až měsíce trvající) kritický stav s nutností podpory nebo náhrady selhávajících orgánů pomocí přístrojů a může způsobit i úmrtí. Funkce slinivky břišní je nahraditelná a i když dojde vlivem zánětu k jejímu úplnému odumření, lze vést po vyřešení zánětu a jeho komplikací a při dodržování léčebných opatření i bez ní kvalitní život.

Klinické doporučené postupy slouží lékařům jako vodítko poskytující názor široké komunity odborníků na nejlepší současné postupy v léčbě určité nemoci. Jsou užitečné obzvláště tam, kde je možno i v odborné literatuře najít větší množství názorů, jež nemusí být ve vzájemné shodě a také tam, kde se způsoby léčby mění, modernizují. Nejsou však pro lékaře bezpodmínečně závazné, protože pro většinu medicínských situací nelze sestavit, vzhledem ke složitosti problematiky a s ohledem na individualitu jednotlivých pacientů, jednoznačný návod, jak postupovat.

Doporučení pro léčbu těžké akutní pankreatitidy se zabývají jednotlivými důležitými body, o něž se diagnostika a léčba těžké akutní pankreatitidy opírá v úvodu nemoci, v jejím dalším průběhu a v případě komplikací. Zabývají se i způsobem výživy postižených pacientů a různými technikami řešení komplikací tohoto těžkého onemocnění v různých stádiích průběhu. Doporučení jsou psána odborným jazykem, jenž nemusí být jednoduše srozumitelný pro ty, kteří se dané problematice nevěnují. Pacientům a jejich blízkým doporučujeme, aby vysvětlení postupů v konkrétní situaci žádali u ošetřujícího lékaře, protože žádný obecný text nemůže nahradit stanovisko odborníka, které je zaměřeno na konkrétní situaci daného pacienta v určité fázi onemocnění.

Poznámka autorů KDP ke klinickým doporučením

Pro tento KDP není aplikovatelné.

Seznam použité literatury a zdrojů

1. National Institute for Health and Care Excellence. Pancreatitis. Published online September 5, 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng104>
2. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. Published online 2018. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(18\)30075-1/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(18)30075-1/fulltext)
3. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*. 2017;17(2):155-165. doi:10.1016/j.pan.2017.01.005
4. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175-184. doi:10.1038/s41575-018-0087-5
5. Vinklerová I, Procházka M, Procházka V, Urbánek K. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2010;55(10):2977-2981. doi:10.1007/s10620-010-1277-3
6. Klugar M, Klugarová J, Pokorná A, et al. Metodické postupy pro vytvoření a posuzování nově vytvořených KDP. Published online 2020. https://kdp.uzis.cz/res/file/metodika/metodicke-postupy-pro-vytvoreni-a-posuzovani-nove-vytvorenych-kdp_v2.1.pdf
7. Schünemann H, Brozek J, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation. Version 3.2. Published online 2009.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Developing NICE guidelines: the manual. Published online 2014. <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/the-scope>
9. American Gastroenterological Association Institute. Clinical Practice Guideline Development Process.
10. Aziz M, Ahmed Z, Weissman S, et al. Lactated Ringer's vs normal saline for acute pancreatitis: An updated systematic review and meta-analysis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*. [et al]. Published online 2021. doi:10.1016/j.pan.2021.06.002
11. Iqbal U, Anwar H, Scribani M. Ringer's Lactate vs Normal Saline in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and meta-analysis. *Journal of digestive diseases*. 2018;19(6):335-341. doi:10.1111/1751-2980.12606
12. Di Martino M, Van Laarhoven S, Ielpo B, et al. Systematic review and meta-analysis of fluid therapy protocols in acute pancreatitis: type, rate and route. *HPB (Oxford)*. 2021;23(11):1629-1638. doi:10.1016/j.hpb.2021.06.426
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2021;134:178-189. doi:10.1016/j.jclinepi.2021.03.001

14. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey C, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Chapter 10: Umbrella Reviews (2020 version). In: Aromataris E, Munn Z (Editors), eds. *JBIManual for Evidence Synthesis*. JBI 2020.
15. Simons-Linares CR, Imam Z, Chahal P. Viral-Attributed Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Dig Dis Sci*. 2021;66(7):2162-2172. doi:10.1007/s10620-020-06531-9
16. Weissman S, Aziz M, Perumpail RB, Mehta TI, Patel R, Tabibian JH. Ever-increasing diversity of drug-induced pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(22):2902-2915. doi:10.3748/wjg.v26.i22.2902
17. Wolfe D, Kanji S, Yazdi F, et al. Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231883. doi:10.1371/journal.pone.0231883
18. Gagnon AL, Lavoie A, Frigon MP, Michaud-Herbst A, Tremblay K. A Drug-Induced Acute Pancreatitis Retrospective Study. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;2020:e1516493. doi:10.1155/2020/1516493
19. Umans DS, Rangkuti CK, Sperna Weiland CJ, et al. Endoscopic ultrasonography can detect a cause in the majority of patients with idiopathic acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2020;52(11):955-964. doi:10.1055/a-1183-3370
20. Shen Z, Munker S, Zhou B, Li L, Yu C, Li Y. The Accuracies of Diagnosing Pancreas Divisum by Magnetic Resonance Cholangiopancreatography and Endoscopic Ultrasound: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:35389. doi:10.1038/srep35389
21. Ha J, Choi SH, Byun JH, et al. Meta-analysis of CT and MRI for differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol*. 2021;31(5):3427-3438. doi:10.1007/s00330-020-07416-1
22. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Withdrawal assessment report for SecreFlo. Published online July 19, 2012. https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-secreflo_en.pdf
23. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1063-e1143. doi:10.1097/CCM.0000000000005337
24. Vege SS, DiMagno MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN. Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1103-1139. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.031
25. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-1377. doi:10.1056/NEJMoa010307
26. de-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(10):1843-1850. doi:10.1038/ajg.2011.236

27. De Waele JJ, Leppäniemi AK. Intra-abdominal hypertension in acute pancreatitis. *World J Surg.* 2009;33(6):1128-1133. doi:10.1007/s00268-009-9994-5
28. Du XJ, Hu WM, Xia Q, et al. Hydroxyethyl starch resuscitation reduces the risk of intra-abdominal hypertension in severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2011;40(8):1220-1225. doi:10.1097/MPA.0b013e3182217f17
29. Zhao G, Zhang JG, Wu HS, et al. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(13):2044-2052. doi:10.3748/wjg.v19.i13.2044
30. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(20):1901-1911. doi:10.1056/NEJMoa1209759
31. Zwager CL, Tuinman PR, de Grooth HJ, et al. Why physiology will continue to guide the choice between balanced crystalloids and normal saline: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):366. doi:10.1186/s13054-019-2658-4
32. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1951. doi:10.1056/NEJMc1804294
33. Brown RM, Wang L, Coston TD, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Sepsis. A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(12):1487-1495. doi:10.1164/rccm.201903-0557OC
34. National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD). Acute pancreatitis: treat the cause. A review of the quality of care provided to patients treated for acute pancreatitis. Published online 2016. <https://www.ncepod.org.uk/2016ap.html>
35. Bassi C, Falconi M, Talamini G, et al. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 1998;115(6):1513-1517. doi:10.1016/s0016-5085(98)70030-7
36. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas.* 1996;13(2):198-201.
37. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg.* 2007;245(5):674-683. doi:10.1097/01.sla.0000250414.09255.84
38. Forsmark CE. Antibiotic prophylaxis for severe acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2005;7(2):87-88; discussion 88-89. doi:10.1007/s11894-005-0044-7
39. García-Barrasa A, Borobia FG, Pallares R, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(4):768-774. doi:10.1007/s11605-008-0773-7
40. He YM, Lv XS, Ai ZL, et al. Prevention and therapy of fungal infection in severe acute pancreatitis: A prospective clinical study. *World J Gastroenterol.* 2003;9(11):2619-2621. doi:10.3748/wjg.v9.i11.2619

41. Isenmann R, Rünzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;126(4):997-1004. doi:10.1053/j.gastro.2003.12.050
42. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1995;222(1):57-65. doi:10.1097/0000658-199507000-00010
43. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Differential prognosis of gram-negative versus gram-positive infected and sterile pancreatic necrosis: results of a randomized trial in patients with severe acute pancreatitis treated with adjuvant selective decontamination. *Clin Infect Dis*. 1997;25(4):811-816. doi:10.1086/515545
44. Manes G, Rabitti PG, Menchise A, Riccio E, Balzano A, Uomo G. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas*. 2003;27(4):e79-83. doi:10.1097/00006676-200311000-00018
45. Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, Järvinen S, Rätty S, Sand J. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2009;136(3):848-855. doi:10.1053/j.gastro.2008.11.044
46. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Conversion rates - Purchasing power parities (PPP) - OECD Data. theOECD. Published 2017. Accessed January 10, 2022. <http://data.oecd.org/conversion/purchasing-power-parities-ppp.htm>
47. Røkke O, Harbitz TB, Liljedal J, et al. Early treatment of severe pancreatitis with imipenem: a prospective randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(6):771-776. doi:10.1080/00365520601173855
48. Sainio V, Kemppainen E, Puolakkainen P, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet*. 1995;346(8976):663-667. doi:10.1016/s0140-6736(95)92280-6
49. Xue P, Deng LH, Zhang ZD, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on acute necrotizing pancreatitis: results of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(5):736-742. doi:10.1111/j.1440-1746.2008.05758.x
50. Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD002941. doi:10.1002/14651858.CD002941
51. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(5):CD002941. doi:10.1002/14651858.CD002941.pub3
52. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clinical Nutrition*. 2020;39(3):612-631. doi:10.1016/j.clnu.2020.01.004
53. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJD. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(9):2255-2262. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05979.x

54. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD002837. doi:10.1002/14651858.CD002837.pub2
55. Bakker OJ, van Brunschot S, Farre A, et al. Timing of enteral nutrition in acute pancreatitis: meta-analysis of individuals using a single-arm of randomised trials. *Pancreatology.* 2014;14(5):340-346. doi:10.1016/j.pan.2014.07.008
56. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2014;371(21):1983-1993. doi:10.1056/NEJMoa1404393
57. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Pancreatitis, very early compared with normal start of enteral feeding (PYTHON trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial. *Trials.* 2011;12:73. doi:10.1186/1745-6215-12-73
58. Casas M, Mora J, Fort E, et al. [Total enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99(5):264-269. doi:10.4321/s1130-01082007000500004
59. Doley RP, Yadav TD, Wig JD, et al. Enteral nutrition in severe acute pancreatitis. *JOP.* 2009;10(2):157-162.
60. Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):432-439. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.40587.x
61. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: A clinical, randomized study. *Ann Surg.* 2006;244(6):959-965; discussion 965-967. doi:10.1097/01.sla.0000246866.01930.58
62. Gupta R, Patel K, Calder PC, Yaqoob P, Primrose JN, Johnson CD. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II > or =6). *Pancreatology.* 2003;3(5):406-413. doi:10.1159/000073657
63. Jin M, Zhang H, Lu B, et al. The optimal timing of enteral nutrition and its effect on the prognosis of acute pancreatitis: A propensity score matched cohort study. *Pancreatology.* 2017;17(5):651-657. doi:10.1016/j.pan.2017.08.011
64. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg.* 1997;84(12):1665-1669.
65. Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(5):431-434. doi:10.1097/00004836-200605000-00013

66. Levy P, Milan C, Pignon JP, Baetz A, Bernades P. Mortality factors associated with chronic pancreatitis. Unidimensional and multidimensional analysis of a medical-surgical series of 240 patients. *Gastroenterology*. 1989;96(4):1165-1172.
67. Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg*. 2006;23(5-6):336-344; discussion 344-345. doi:10.1159/000097949
68. Singh N, Sharma B, Sharma M, et al. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas*. 2012;41(1):153-159. doi:10.1097/MPA.0b013e318221c4a8
69. Wereszczynska-Siemiatkowska U, Swidnicka-Siergiejko A, Siemiatkowski A, Dabrowski A. Early enteral nutrition is superior to delayed enteral nutrition for the prevention of infected necrosis and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42(4):640-646. doi:10.1097/MPA.0b013e318271bb61
70. Wu XM, Ji KQ, Wang HY, Li GF, Zang B, Chen WM. Total enteral nutrition in prevention of pancreatic necrotic infection in severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2010;39(2):248-251. doi:10.1097/MPA.0b013e3181bd6370
71. Zhao XL, Zhu SF, Xue GJ, et al. Early oral refeeding based on hunger in moderate and severe acute pancreatitis: a prospective controlled, randomized clinical trial. *Nutrition*. 2015;31(1):171-175. doi:10.1016/j.nut.2014.07.002
72. Besselink MG, de Bruijn MT, Rutten JP, et al. Surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93(5):593-599. doi:10.1002/bjs.5287
73. Besselink MGH, van Santvoort HC, Nieuwenhuijs VB, et al. Minimally invasive "step-up approach" versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotising pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN13975868]. *BMC Surg*. 2006;6:6. doi:10.1186/1471-2482-6-6
74. Garg PK, Sharma M, Madan K, Sahni P, Banerjee D, Goyal R. Primary conservative treatment results in mortality comparable to surgery in patients with infected pancreatic necrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(12):1089-1094.e2. doi:10.1016/j.cgh.2010.04.011
75. Gluck M, Ross A, Irani S, et al. Dual modality drainage for symptomatic walled-off pancreatic necrosis reduces length of hospitalization, radiological procedures, and number of endoscopies compared to standard percutaneous drainage. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(2):248-256; discussion 256-257. doi:10.1007/s11605-011-1759-4
76. He WH, Zhu Y, Zhu Y, et al. The outcomes of initial endoscopic transluminal drainage are superior to percutaneous drainage for patients with infected pancreatic necrosis: a prospective cohort study. *Surg Endosc*. 2017;31(7):3004-3013. doi:10.1007/s00464-016-5324-9
77. Kumar N, Conwell DL, Thompson CC. Direct endoscopic necrosectomy versus step-up approach for walled-off pancreatic necrosis: comparison of clinical outcome and health care utilization. *Pancreas*. 2014;43(8):1334-1339. doi:10.1097/MPA.0000000000000213

78. Pupelis G, Fokin V, Zeiza K, et al. Ultrasound-Assisted Focused Open Necrosectomy in the Treatment of Necrotizing Pancreatitis. *JOP Journal of the Pancreas*. 2015;16(2):150-158. doi:10.6092/1590-8577/2953
79. Rasch S, Phillip V, Reichel S, et al. Open Surgical versus Minimal Invasive Necrosectomy of the Pancreas-A Retrospective Multicenter Analysis of the German Pancreatitis Study Group. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163651. doi:10.1371/journal.pone.0163651
80. Szeliga J, Jackowski M. Minimally invasive procedures in severe acute pancreatitis treatment - assessment of benefits and possibilities of use. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2014;9(2):170-178. doi:10.5114/wiitm.2014.41628
81. van Brunschot S, Hollemans RA, Bakker OJ, et al. Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients. *Gut*. 2018;67(4):697-706. doi:10.1136/gutjnl-2016-313341
82. van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10115):51-58. doi:10.1016/S0140-6736(17)32404-2
83. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1491-1502. doi:10.1056/NEJMoa0908821
84. van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, et al. Case-Matched Comparison of the Retroperitoneal Approach With Laparotomy for Necrotizing Pancreatitis. *World J Surg*. 2007;31(8):1635-1642. doi:10.1007/s00268-007-9083-6
85. Boxhoorn L, van Dijk SM, van Grinsven J, et al. Immediate versus Postponed Intervention for Infected Necrotizing Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(15):1372-1381. doi:10.1056/NEJMoa2100826
86. Guo Q, Li A, Xia Q, et al. Timing of intervention in necrotizing pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(10):1770-1776. doi:10.1007/s11605-014-2606-1
87. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy*. 2018;50(5):524-546. doi:10.1055/a-0588-5365
88. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):67-75.e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.07.064
89. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):17-30. doi:10.1002/jhbp.512
90. Schepers NJ, Hallensleben ND, Besselink MG, et al. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10245):167-176. doi:10.1016/S0140-6736(20)30539-0

91. Líčeník R, Kurfürst P, Ivanová K. AGREE II: Nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci. Published online 2013.

Přílohy

Příloha A: Výsledek kritického hodnocení s použitím nástroje AGREE II pro postup NICE: Pancreatitis a AGA: Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis. AGREE II Standardizovaný nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze) (Líčeník et al., 2013).⁹¹

Příloha B: Vyhledávací strategie pro aktualizaci doporučení zdrojového doporučeného postupu (AGA, 2018) o účinnosti Ringer-laktátu

Příloha C: Kritické hodnocení nalezených systematických review v rámci aktualizace doporučení o použití Ringer-laktátu

Příloha D: Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Příloha E: Tabulky důkazů

Příloha A

AGREE II. Standardizovaný Nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze) (Líčeník et al., 2013).

Výsledek kritického hodnocení s použitím nástroje AGREE II pro postup NICE: Pancreatitis

	MUDr. Jan Maňák, Ph.D. EDIC	MUDr. Lucia Kantorová	Ing. Mgr. Tereza Vrbová, Ph.D.
Doména 1			
1. Celkové cíle doporučeného postupu jsou specificky popsány.	7	6	6
2. Zdravotní otázky, na které doporučený postup odpovídá, jsou konkrétně popsány.	7	6	7
3. Populace (pacienti, veřejnost atd.), pro kterou je doporučený postup určen, je konkrétně popsána	7	6	7
Doména 2			
4. Součástí skupiny pro tvorbu doporučeného postupu jsou odborníci ze všech relevantních oborů.	7	7	7
5. Je brán zřetel na názory a preference cílové populace (pacienti, veřejnost atd.).	6	6	6
6. Skupina cílových uživatelů je v doporučeném postupu jasně definována.	6	6	7
Doména 3			
7. Pro vyhledávání důkazů bylo použito systematických metod.	7	7	7
8. Kritéria pro výběr důkazů jsou jasně popsána.	7	7	7
9. Silné stránky i omezení souboru důkazů jsou jasně popsány.	7	7	7
10. Metody pro formulaci doporučení jsou jasně popsány.	7	7	7
11. Při tvorbě doporučení byly zváženy přínosy, vedlejší účinky a rizika intervencí.	7	7	7
12. Mezi doporučeními a důkazy je explicitní vztah.	7	7	7
13. Doporučený postup byl před publikováním podroben nezávislé odborné oponentuře.	7	7	7
14. Je uveden postup aktualizace doporučeného postupu.	7	5	7
Doména 4			
15. Doporučení jsou přesná a jednoznačná.	7	7	6
16. Jsou jasně popsány různé možnosti péče o jednotlivé stavy nebo zdravotní problémy.	7	7	7
17. Klíčová doporučení jsou snadno rozpoznatelná.	7	7	7
Doména 5			
18. Doporučený postup popisuje podpůrné nástroje a překážky jeho aplikace.	6	7	6
19. Doporučený postup nabízí návod a/nebo nástroje pro zavádění doporučení do praxe.	6	7	5

20. Byly zváženy možné dopady zavedení doporučení na zdroje.	6	7	7
21. Doporučený postup uvádí kritéria pro monitorování a/nebo audit.	6	7	5
Doména 6			
22. Názory instituce poskytující finanční prostředky pro tvorbu doporučeného postupu neovlivnily jeho obsah.	6	5	6
23. Byly zaznamenány a řešeny konkurenční zájmy členů skupiny pro tvorbu doporučeného postupu.	7	7	7
Celkové hodnocení	6	6	6

Výsledek kritického hodnocení s použitím nástroje AGREE II pro postup AGA: Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis

	MUDr. Jan Maňák, Ph.D. EDIC	MUDr. Lucia Kantorová	Ing. Mgr. Tereza Vrbová, Ph.D.
Doména 1			
1. Celkové cíle doporučeného postupu jsou specificky popsány.	6	6	6
2. Zdravotní otázky, na které doporučený postup odpovídá, jsou konkrétně popsány.	7	7	7
3. Populace (pacienti, veřejnost atd.), pro kterou je doporučený postup určen, je konkrétně popsána	7	7	7
Doména 2			
4. Součástí skupiny pro tvorbu doporučeného postupu jsou odborníci ze všech relevantních oborů.	6	5	6
5. Je brán zřetel na názory a preference cílové populace (pacienti, veřejnost atd.).	6	5	5
6. Skupina cílových uživatelů je v doporučeném postupu jasně definována.	5	4	4
Doména 3			
7. Pro vyhledávání důkazů bylo použito systematických metod.	7	7	7
8. Kritéria pro výběr důkazů jsou jasně popsána.	7	6	7
9. Silné stránky i omezení souboru důkazů jsou jasně popsány.	7	5	7
10. Metody pro formulaci doporučení jsou jasně popsány.	7	5	7
11. Při tvorbě doporučení byly zváženy přínosy, vedlejší účinky a rizika intervencí.	7	5	6
12. Mezi doporučeními a důkazy je explicitní vztah.	7	3	7
13. Doporučený postup byl před publikováním podroben nezávislé odborné oponentuře.	5	5	5
14. Je uveden postup aktualizace doporučeného postupu.	1	1	1
Doména 4			
15. Doporučení jsou přesná a jednoznačná.	7	7	7

16. Jsou jasné popsány různé možnosti péče o jednotlivé stavy nebo zdravotní problémy.	7	7	7
17. Klíčová doporučení jsou snadno rozpoznatelná.	7	7	7
Doména 5			
18. Doporučený postup popisuje podpůrné nástroje a překážky jeho aplikace.	5	4	5
19. Doporučený postup nabízí návod a/nebo nástroje pro zavádění doporučení do praxe.	5	4	5
20. Byly zváženy možné dopady zavedení doporučení na zdroje.	6	6	6
21. Doporučený postup uvádí kritéria pro monitorování a/nebo audit.	6	5	6
Doména 6			
22. Názory instituce poskytující finanční prostředky pro tvorbu doporučeného postupu neovlivnily jeho obsah.	7	5	6
23. Byly zaznamenány a řešeny konkurenční zájmy členů skupiny pro tvorbu doporučeného postupu.	7	7	7
Celkové hodnocení	6	5	6

Příloha B

Vyhledávací strategie pro aktualizaci doporučení zdrojového doporučeného postupu (AGA, 2018) o účinnosti Ringer-laktátu

Epistemonikos

Vyhledávání proběhlo dne 20. 7. 2021 10:00 hod.

Epistemonikos čerpal z následujících zdrojů:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR); poslední aktualizace: 19.7. 2021
- Pubmed; poslední aktualizace: 19.7. 2021
- EMBASE; poslední aktualizace: 13.7. 2021
- CINAHL (The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature); poslední aktualizace: 13.7. 2021
- PsycINFO; poslední aktualizace: 13.7. 2021
- LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud); poslední aktualizace: 13.7. 2021
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE); poslední aktualizace: 24. 8. 2017
- The Campbell Collaboration online library; poslední aktualizace: 23. 11. 2020
- JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports; poslední aktualizace: 1. 5. 2021
- EPPI-Centre Evidence Library; poslední aktualizace: 9. 3. 2020

#		Počet výsledků
1	(title:(pancreatitis OR pancreatitides OR "pancreatic parenchymal edema*" OR "pancreatic parenchyma with edema*" OR "peripancreatic fat necrosis" OR "peripancreatic fat necroses" OR "pancreatic necroses" OR "pancreatic necrosis" OR "pancreas inflammation" OR "pancreatic inflammation") OR abstract:(pancreatitis OR pancreatitides OR "pancreatic parenchymal edema*" OR "pancreatic parenchyma with edema*" OR "peripancreatic fat necrosis" OR "peripancreatic fat necroses" OR "pancreatic necroses" OR "pancreatic necrosis" OR "pancreas inflammation" OR "pancreatic inflammation"))	3039
2	(title:(Ringer* OR Hartmann* OR "lactated-ringer*" OR "sodium lactate solution*" OR "compound sodium lactate*" OR "fluid therap*" OR rehydrat* OR "fluid resuscitation*" OR "fluid replacement*" OR "fluid administration*") OR abstract:(Ringer* OR Hartmann* OR "lactated-ringer*" OR "sodium lactate solution*" OR "compound sodium lactate*" OR "fluid therap*" OR rehydrat* OR "fluid resuscitation*" OR "fluid replacement*" OR "fluid administration*"))	1894

3	1 AND 2	43
4	3 AND Publication Year 2016–2021	18
5	4 AND Publication Type Systematic Review	12
6	4 AND Publication Type Broad Synthesis	1
7	4 AND Publication Type Structured Summary	0
8	4 AND Publication Type Primary Study	5

Příloha C

Kritické hodnocení nalezených systematických review v rámci aktualizace doporučení o použití Ringer-laktátu

Kritický hodnotící nástroj pro systematická review upraveno dle (Aromataris et al., 2014)

Hodnoceno nezávisle dvěma osobami: Lucia Kantorová, Tereza Vrbová

č. otázky	Otázka	AZIZ ¹⁰	Iqbal ¹¹	Di Martino ¹²
1	Je výzkumná otázka formulována jasně a explicitně?	N	N	N
2	Byla zahrnující kritéria vhodná pro danou výzkumnou otázku?	A	N	A
3	Byla vyhledávací strategie vhodná?	N	N	A
4	Byly zdroje k vyhledávání studií relevantní?	A	N	A
5	Byla uplatněna vhodná kritéria pro hodnocení studií?	A	N	A
6	Bylo hodnocení studií prováděno nezávisle alespoň dvěma výzkumníky?	U	N	A
7	Byly použity metody k minimalizaci chyb při extrakci dat?	A	A	U
8	Byly použity vhodné metody ke slučování studií?	A	N	U
9	Byla hodnocena pravděpodobnost publikačních zkreslení?	A	A	A
10	Byla doporučení pro politiku a/nebo praxi podložena předloženými daty?	U	NA	A
11	Byly pobídky pro další výzkum adekvátní?	U	A	A
Celkové hodnocení:		Zahrnout	Zahrnout	Zahrnout

A = Ano; N = Ne; U = Nejasné; NA = Neaplikovatelné

Příloha D

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno:

Příjmení:

Tituly a akademické hodnosti:

Pracoviště:

Role v pracovní skupině: ☐ autor ☐ oponent ☐ jiná (doplňte).....

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?¹

☐ ano (podrobnosti níže)

☐ ne

Popis možného konfliktu zájmů:²

V.....

Dne.....

Podpis.....

¹ Označte křížkem, pokud jste označili ano, je nezbytné uvést konkrétní potenciální konflikt zájmů (viz níže).

² Zde by měly být deklarovány a popsány veškeré současné nebo minulé afiliace a/nebo jiná účast a spolupráce s organizací či subjektem, který má zájem na výsledcích přípravy Klinického doporučeného postupu, jež by mohly vést ke skutečnému nebo potenciálnímu střetu zájmů a ovlivnění klíčových doporučení formulovaných v doporučeném postupu (včetně působení jako řešitel ve studiích využitých jako důkazy využitelné při vytváření doporučení v Klinickém doporučeném postupu). Měly by být deklarovány potenciální konflikty, i v případě, že jste si jisti, že váš úsudek a názory nejsou ovlivněny.

Příloha E

Tabulky důkazů

Tato příloha obsahuje pro každou klinickou otázku (vyjma klinické otázky 1, pro kterou nebyly dohledány žádné studie) seznam základních charakteristik zahrnutých studií a GRADE tabulky souhrnu důkazů.

Obsah:

KLINICKÁ OTÁZKA 2.....	98
Tabulka P1. Zahrnuté studie týkající se intravenózní resuscitace u akutní pankreatitidy, zdroj AGA	98
Tabulka P2. GRADE tabulka shrnutí důkazů pro goal-directed therapy ve srovnání s kontrolní skupinou, zdroj AGA.....	100
Tabulka P3. GRADE tabulka shrnutí důkazů pro 6% hydroxyethylškrob (HES) ve srovnání s jinými tekutinami, zdroj AGA.....	100
KLINICKÁ OTÁZKA 3.....	101
KLINICKÁ OTÁZKA 4.....	106
Tabulka P4. Zahrnuté studie týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus žádné profylaxe	106
Tabulka P5. Zahrnuté studie týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus placebo	108
Tabulka P6. Zahrnuté studie týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus profylaktické antimikrobiální léčby stejné třídy	109
Tabulka P7. Zahrnuté studie týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus profylaktické antimikrobiální léčby jiné třídy	109
Tabulka P8. Další studie, které nebylo možné zahrnout do meta-analýzy.....	110
Tabulka P9. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus žádné profylaxe.....	110
Tabulka P10. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus placebo	111
Tabulka P11. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus profylaktické antimikrobiální léčby stejné třídy	112
Tabulka P12. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus profylaktické antimikrobiální léčby jiné třídy.....	113
KLINICKÁ OTÁZKA 5.....	114
Tabulka P13. Zahrnuté studie týkající se enterální (jejunální nebo duodenální) versus parenterální výživy u akutní pankreatitidy	114
Tabulka P14. Zahrnuté studie týkající se enterální (gastrické) versus parenterální výživy u akutní pankreatitidy	117
Tabulka P15. Zahrnuté studie týkající se gastrické versus postpylorické (jejunální nebo duodenální) výživy u akutní pankreatitidy	117
Tabulka P16. Zahrnuté studie týkající se časně versus pozdní perorální diety	118
Tabulka P17. Zahrnuté studie týkající se časně enterální výživy versus enterální výživy ordinované podle klinického stavu u akutní pankreatitidy	119
Tabulka P18. Zahrnuté studie týkající se časně versus pozdní enterální výživy u akutní pankreatitidy.....	119
Tabulka P19. Další studie, které nebylo možné zahrnout do meta-analýzy.....	121
Tabulka P20. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se enterální (jejunální nebo duodenální) versus parenterální výživy u akutní pankreatitidy.....	122

Tabulka P21. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se enterální (gastrické) versus parenterální výživy u akutní pankreatitidy	123
Tabulka P22. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se gastrické versus postpylorické (jejunální nebo duodenální) výživy u akutní pankreatitidy	124
Tabulka P23. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se časně versus pozdní perorální diety	125
Tabulka P24. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se časně enterální výživy versus enterální výživy ordinované podle klinického stavu u akutní pankreatitidy	125
Tabulka P25. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se časně versus pozdní enterální výživy u akutní pankreatitidy	126
Tabulka P26. Zahrnuté studie týkající se ekonomických závěrů	128
KLINICKÁ OTÁZKA 6.....	129
Tabulka P27. Zahrnuté studie.....	129
Tabulka P28. Další studie, které nebylo možné zahrnout do meta-analýzy.....	140
Tabulka P29. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Minimálně invazivní výkony (perkutánní nebo endoskopická transgastrická drenáž) versus otevřená chirurgie	141
Tabulka P30. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Miniinvazivní výkony (endoskopické) versus otevřená chirurgie	142
Tabulka P31. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Endoskopická step-up strategie versus perkutánní drenáž s možnou progresí do otevřené chirurgie.....	142
Tabulka P32. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Endoskopická versus miniinvazivní chirurgická step-up strategie	143
Tabulka P33. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Miniinvazivní výkon (kombinovaná endoskopická a perkutánní drenáž – dual modality drainage – DMD) versus perkutánní drenáž	144
Tabulka P34. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Minimálně invazivní chirurgický výkon (otevřené nebo videoasistované retroperitoneální debridement) versus otevřená chirurgie (open abdomen s kontinuální laváží nebo laparotomie s primárním uzavřením břišní dutiny).....	145
Tabulka P35. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Kombinace intervencí (step-up approach) versus otevřená nekrektomie	145
Tabulka P36. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Minimálně invazivní zákrok (fokusovaná otevřená nekrektomie) versus otevřená chirurgie.....	146
Tabulka P37. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Perkutánní drenáž versus kombinovaná intervence (laparotomie s nekrectomií a pasivní nebo aktivní drenáží)	146
Tabulka P38. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Srovnání kombinovaných intervencí (perkutánní drenáž plus VARD versus laparotomie s nekrectomií a aktivní nebo pasivní drenáží)	147
Tabulka P39. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Kombinovaná intervence (perkutánní drenáž plus VARD) versus samotná perkutánní drenáž	147
Tabulka P40. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Perkutánní drenáž versus otevřená nekrektomie.....	148
Tabulka P41. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Minimálně invazivní výkon / endoskopie) versus kombinovaná intervence (step-up strategie, drenáž a chirurgie)	148
Tabulka P42. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Ekonomické závěry	149
KLINICKÁ OTÁZKA 7.....	151
Tabulka P43. Zahrnuté studie.....	151
Tabulka P44. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se srovnání pozdní vs. časně intervence	151
KLINICKÁ OTÁZKA 8.....	153
Tabulka P45. Zahrnuté studie týkající se urgentní ERCP u akutní pankreatitidy	153
Tabulka P46. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se urgentní ERCP u akutní pankreatitidy	154

Klinická otázka 2

Zdroj: AGA

Tabulka P1. Zahrnuté studie týkající se intravenózní resuscitace u akutní pankreatitidy, zdroj AGA

Table 1. Role of Intravenous Hydration: Included Trials

First author, year, country	Patient population	AP definition	Descriptor	Bolus	Maintenance	Crystalloids	Colloids	Crystalloid to colloid ratio	Other
Goal-directed therapy									
Mao, 2009 ³⁸ China	Inclusions: HR ≥ 120 beats/min, MAP ≥ 85 mm Hg or ≤ 60 mm, BLC ≥ 4 mmol/L, urine output ≤ 0.5 mL/kg/h, Hct $\geq 44\%$. Exclusions: age < 18 y or > 70 y, pregnancy, CHD, pacemaker, chronic renal failure, and SAP with uncertain etiology	None Severe per Atlanta 1992	Rapid hydration ^a	—	10–15 mL/kg/h	NS $\pm$ LR	6% HES + plasma	2:1	—
			Gradual hydration ^b	—	5–10 mL/kg/h	NS $\pm$ LR	6% HES + plasma	2:1	—
Mao, 2010 ³⁹ China	Inclusions: first AP attack within 24 h after onset symptoms, conscious, APACHE II > 8 , Hct $\geq 44\%$. Exclusions: age < 18 y or > 70 y, pregnancy, CHD, pacemaker, chronic renal failure and SAP with uncertain etiology	Conventional (Atlanta) definition: 2 of 3 (typical pain, $> 3 \times$ ULN enzymes and imaging)	Rapid hemodilution ^a	—	Rate estimated based on weight and admit/goal Hct	NS $\pm$ LR	6% HES + plasma	2:1	—
			Slow hemodilution ^b	—	Rate estimated based on weight and admit/goal Hct	NS $\pm$ LR	6% HES + plasma	2:1	—
Wu, 2011 ⁴² USA	Inclusion: age ≥ 18 y, AP Exclusion: NYHA > 2 , myocardial ischemia, cardiovascular intervention, cirrhosis, chronic kidney disease with creatinine clearance < 40 mL/min, COPD, hypo- or hyponatremia, rhabdomyolysis, IBD, autoimmune conditions, HIV, TB	Conventional (Atlanta) definition: 2 of 3 (typical pain, $> 3 \times$ ULN enzymes and imaging)	Goal-directed ^a Standard ^b	20 mL/kg —	3 mL/kg/h —	NS + LR NS + LR	— —	— —	— —

Table 1. Continued

First author, year, country	Patient population	AP definition	Descriptor	Bolus	Maintenance	Crystalloids	Colloids	Crystalloid to colloid ratio	Other
Wang et al. 2013 ⁹⁰ China	Inclusion: SAP defined by Atlanta Criteria and admitted to the ICU within 24 h after onset of disease Exclusion: age <18 y or >70 y, sepsis, pregnancy, CHD, pacemaker, chronic renal failure, SAP with unknown etiology	Conventional (Atlanta) definition: 2 of 3 (typical pain, >3× ULN enzymes and imaging)	Goal-directed ^a Goal-directed ^a Goal-directed ^b	— — —	Physiologic need Physiologic need Control (Banks)	NS + LR NS + LR NS + LR	6% HES 6% HES + 2 U FFP 6% HES	2:1 2:1 2:1	— — —
Sharma, 2016 ⁹⁰ India	Inclusion: Predicted SAP defined by SIRS ≥2 or BISAP >2 Exclusion: Presenting >5 d after onset pain; presenting with shock, CHF, history of myocardial ischemia, cirrhosis, CKD (CrCl ≤40 mL/min), COPD, concurrent metabolic or physiologic derangement that required specific fluid management like hypo- or hyponatremia, diabetic ketoacidosis; patients transferred from other hospital after initial treatment; suspicion of chronic pancreatitis; biliary pancreatitis needing ERCP for cholangitis, pregnancy; severe lung injury precluding endoscopy and NJ tube placement.	Conventional (Atlanta) definition: 2 of 3 (typical pain, >3× ULN enzymes and imaging)	NJ goal-directed ^a IV goal-directed ^b	20 mL/kg 20 mL/kg	3 mL/kg/h 3 mL/kg/h	— LR	— —	— —	WHO ORS —

Table 1. Continued

First author, year, country	Patient population	AP definition	Descriptor	Bolus	Maintenance	Crystalloids	Colloids	Crystalloid to colloid ratio	Other
Fluid type variation Du, 2011 ⁹¹ China	Inclusion: SAP defined per 2002 World Congress of gastroenterology Guidelines and within 72 h of onset of symptoms Exclusion: allergy to starch, NYHA class 3 or 4, renal insufficiency, serum albumin <25 g/L, INR >3, possible mortality within 48 h, colloids in 24 h prior or participation in clinical drug research within 3 mo prior	None for AP, 2002 guidelines definition for SAP	LR + 6% HES ^a LR only ^b	— —	1–2 mL/kg/h 1–2 mL/kg/h	NS + LR LR	6% HES —	3:1 —	— —
Zhao, 2013 ⁴¹ China	Inclusion: SAP per Atlanta criteria, age >18 y or <60 y, transfers Exclusion: heart disease, severe renal and hepatic dysfunction, coagulation disturbances, and allergy to starch or glutamine	Per Atlanta criteria for "SAP"—presumably 2/3 criteria per Atlanta paper	NS + 6% HES ^a NS + 6% HES + glutamine ^b NS ^c	1L 1L 1L	2–3 mL/kg/h 2–3 mL/kg/h 2–3 mL/kg/h	NS NS NS	6% HES 6% HES —	3:1 3:1 —	— Glutamine supplement —

BISAP, Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis; BLC, blood lactate concentration; CHD, chronic heart disease; CHF, congestive heart failure; CKD, chronic kidney disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CrCl, creatinine clearance; FFP, fresh-frozen plasma; HIV, human immunodeficiency virus; IBD, inflammatory bowel disease; INR, international normalized ratio; NS, normal saline; NYHA, New York Heart Association; RL, Ringer's lactate; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; Hct, hematocrit; ORS, oral rehydration solution; TB, tuberculosis; WHO, World Health Organization.

^aIntervention arm.

^bControl arm.

Tabulka P2. GRADE tabulka shrnutí důkazů pro goal-directed therapy ve srovnání s kontrolní skupinou, zdroj AGA

Table 2. Goal-Directed Therapy Compared to Control for Acute Pancreatitis: Grading the Evidence

No. of studies	Quality assessment						Patients, n (%)		Effect, OR (95% CI)		Quality	Importance
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Goal-directed therapy	Control	Relative	Absolute		
Mortality, n = 4	Randomized trials	Serious ^a	Serious ^b	Not serious	Very serious ^c	None	56/243 (23.0)	29/188 (15.4)	1.92 (0.69–5.37)	105 more per 1000 (from 42 fewer to 341 more)	⊕○○○ Critical	
PMOF or PMODS, n = 1	Randomized trials	Serious ^a	Not serious	Not serious	Very serious ^c	None	0/19 (0.0)	1/21 (4.8)	0.35 (0.01–9.13)	30 fewer per 1000 (from 47 fewer to 266 more)	⊕○○○ Critical	
PSOF, NR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total necrotizing pancreatitis, NR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Infected (peri) pancreatic necrosis, n = 1	Randomized trials	Serious ^a	Not serious	Not serious	Very serious ^c	None	1/19 (5.3)	0/21 (0.0)	3.49 (0.13–90.86)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ Important	
MOF or MODS (unclear duration), n = 1	Randomized trials	Serious ^a	Not serious	Not serious	Very serious ^c	None	34/132 (25.8)	20/68 (29.4)	0.83 (0.43–1.60)	37 fewer per 1000 (from 106 more to 142 fewer)	⊕○○○ Important	
SOF (unclear duration), NR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

MOD, multiple organ dysfunction; NR, not reported; PMOD, persistent multiple organ dysfunction; SOF, single organ failure.

^aHigh risk for 2 elements: blinding of participants and personnel and blinding of outcome assessment.

^bStrong statistical heterogeneity.

^cOptimal information size not meet, very small sample size.

Tabulka P3. GRADE tabulka shrnutí důkazů pro 6% hydroxyethylškrob (HES) ve srovnání s jinými tekutinami, zdroj AGA

Table 3. Fluids With 6% Hydroxyethyl Starch Compared to Fluids Without 6% Hydroxyethyl Starch for Acute Pancreatitis: Grading the Evidence

No. of studies	Quality assessment						Patients, n (%)		Effect, OR (95% CI)		Quality	Importance
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Fluids with 6% HES	Fluids without 6% HES	Relative	Absolute		
Mortality, n = 2	Randomized trials	Serious ^a	Not serious	Not serious	Very serious ^b	None	6/100 (6.0)	7/61 (11.5)	0.47 (0.15–1.51)	57 fewer per 1000 (from 49 more to 96 fewer)	⊕○○○ Critical	
PMOF or PMODS, NR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PSOF, NR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total necrotizing pancreatitis, NR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Infected (peri) pancreatic necrosis, NR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
MOF or MODS (unclear duration), n = 1	Randomized trials	Serious ^a	Not serious	Not serious	Very serious ^b	None	24/80 (30.0)	4/40 (10.0)	3.86 (1.24–12.04)	200 more per 1000 (from 21 more to 472 more)	⊕○○○ Important	
SOF (unclear duration), NR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

NR, not reported; PMOD, persistent multiple organ dysfunction; SOF, single organ failure.

^aHigh risk for 2 elements: blinding of participants and personnel and blinding of outcome assessment.

^bOptimal information size not meet, very small sample size.

Klinická otázka 3

Zdroj: Autoři tohoto KDP

Od důkazů k doporučením (Evidence-to-decision framework)

OTÁZKA

Má být u akutní pankreatitidy používán Ringerův laktátový roztok vs. fyziologický roztok?	
POPULATION:	Pacienti s akutní pankreatitidou
INTERVENTION:	Ringerův laktátový roztok
COMPARISON:	Fyziologický roztok
MAIN OUTCOMES:	Letalita; SIRS v 24 h; Délka hospitalizace; Pankreatická nekróza; Příjem na JIP; Šok; Akutní selhání ledvin; Respirační insuficience
SETTING:	Jednotky intenzivní péče
PERSPECTIVE:	Rozhodování o použití infuzní terapie v akutní pankreatidě na JIP
BACKGROUND:	Doporučení vzniká v rámci Klinického doporučeného postupu pro těžkou akutní pankreatitidu při rozhodování, jestli má být použit Ringer-laktát, nebo fyziologický roztok v akutní léčbě na JIP.
CONFLICT OF INTERESTS:	Žádné přímé finanční střety zájmu.

HODNOCENÍ

Téma – Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Tekutinová resuscitace je základem léčby v iniciačním stadiu akutní pankreatitidy, zejména její těžké formy. Volba správného roztoku je tedy zásadně důležitá. Užívají se roztoky krystaloidní, konkrétně nejvíce fyziologický roztok (0,9% roztok chloridu sodného) a roztoky vyvážené (balancované), které více odpovídají složení séra, nejčastěji Ringerův laktátový roztok. Existuje řada fyziologických, preklinických a retrospektivních dat nasvědčujících tomu, že užívání fyziologického roztoku může být spojeno s nežádoucími účinky – zejména v podobě sníženého průtoku krve ledvinami s následným poklesem renálních funkcí, rozvoje metabolické acidózy, zvýšení zánětlivé aktivity, vazodilatace, snížené odpovědi na inotropní látky a zvýšené letality (1). Klinická data jsou v tomto ohledu nejednotná a rozporná a jasné důkazy, které by svědčily pro volbu některého z roztoků, zatím neexistují.	
Příznivé účinky – Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Trivial ● Small ○ Moderate	Očekávaným efektem vyváženého (balancovaného) roztoku (Ringerův laktátový roztok) je vyhnout se předpokládaným nežádoucím účinkům roztoku fyziologického.	

☐ Large ☐ Varies ☐ Don't know	Efekt změny složení krystaloidního roztoku je nejistý, resp. bude pravděpodobně malý (1, 2, 3).	
Nepříznivé účinky – Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ Large ☐ Moderate ☒ Small ☐ Trivial ☐ Varies ☐ Don't know	Nejsou očekávány žádné nežádoucí účinky intervenčního roztoku.	
Jistota důkazů – Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☒ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☐ No included studies	Jistota důkazů pro všechny výstupy (letalita, délka pobytu, příjem na JIP, rozsah pankreatické nekrózy, rozvoj poškození ledvin, respirační insuficience) je velmi nízká až nízká. Důkazy pro všechny výstupy byly sníženy pro významné zkreslení (bias) a pro nepřesnost (imprecision), v případě letality (observační studie), rozvoje SIRS a délky pobytu navíc i pro inkonzistenci. Při tvorbě tohoto doporučení přihlédla tvůrčí skupina zdrojového KDP i k velkým studiím srovnávajícím tyto roztoky u jiných populací nemocných, které prokázaly nižší úmrtnost nebo nižší výskyt kompozitního výstupu letality a/nebo potřeby náhrady funkce ledvin a perzistující renální dysfunkce u pacientů léčených balancovaným roztokem v porovnání s roztokem fyziologickým.³²	
Hodnoty a preference – Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ Important uncertainty or variability ☐ Possibly important uncertainty or variability ☐ Probably no important uncertainty or variability ☒ No important uncertainty or variability	Nepředpokládáme nejednotu v hodnocení klinických výstupů (letalita, délka pobytu, příjem na JIP, rozsah pankreatické nekrózy, rozvoj poškození ledvin, respirační insuficience).	
Přínosy vs. rizika – Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☒ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Všechny klinické výstupy (letalita, délka pobytu, příjem na JIP, rozsah pankreatické nekrózy, rozvoj poškození ledvin, respirační insuficience) svědčí ve prospěch podávání Ringerova laktátu a proti fyziologickému roztoku.	

Přijatelnost – Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	Oba srovnávané roztoky jsou v běžném klinickém použití a změna v jejich užívání je zcela přijatelná jak z hlediska medicínského, finančního, etického, tak i z hlediska dostupnosti obou roztoků.	

Proveditelnost – Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	Nepředpokládáme žádné překážky v implementaci závěrů porovnání obou roztoků.	

SOUHRN HODNOCENÍ

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			

JUDGEMENT							
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYP DOPORUČENÍ

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

ZÁVĚR

Doporučení

Pro iniciační tekutinovou léčbu akutní pankreatitidy by mělo být zváženo použití Ringerova laktátového roztoku proti roztoku fyziologickému.

Odůvodnění

Po zvážení všech přímých i nepřímých důkazů považujeme prokázaný účinek Ringerova laktátového roztoku za dostatečný pro tvorbu slabého doporučení ve prospěch jeho použití jako roztoku první volby. Toto doporučení je založeno i na důkazech možných nežádoucích účinků spojených s použitím fyziologického roztoku a při zanedbatelných nežádoucích účincích spojených s Ringerovým roztokem. Tvorbu doporučení dále podporuje to, že jsou tyto dva typy roztoků materiálně, finančně, personálně, eticky a z hlediska dostupnosti a preferencí pacientů prakticky rovnocenné. Pro tvorbu silného doporučení je za potřebí dalších kvalitních velkých RCT studií.

Specifika pro podskupiny

Analýza podskupin nebyla prováděna. Přes obecné doporučení ve prospěch vyváženého roztoku (Ringerův laktátový roztok) pro iniciační tekutinovou léčbu nemocných s akutní pankreatitidou, existuje podskupina nemocných s hypochloremií na podkladě ztrát chloridů např. zvracením, u nichž je na základě patofyziologie stavu vhodnější podávat roztok fyziologický pro jeho vyšší obsah chloridových iontů.

Poznámky k implementaci

Vzhledem k obecné dostupnosti obou roztoků nepředpokládáme problémy s implementací tohoto doporučení.

Monitoring a evaluace

Pacienti s akutní pankreatitidou by měli být iniciačně léčeni převážně Ringerovým laktátovým roztokem. Jejich zastoupení má být tedy větší než 50 %.

Výzkumné priority

Pro tvorbu silného doporučení týkajícího se rozdílu mezi Ringerovým laktátovým a fyziologickým roztokem by bylo zapotřebí velké RCT na dostatečném počtu pacientů. Vzhledem k tomu, že studie na neselektované populaci kriticky nemocných i méně závažně nemocných nepřinesly v tomto smyslu jednoznačný výsledek mj. i pro nedostatečně velký soubor pacientů, je však poměrně málo pravděpodobné, že se u podstatně méně četné subpopulace nemocných s akutní pankreatitidou podaří dostatečně velký soubor shromáždit.

Klinická otázka 4

Zdroj: NICE

Tabulka P4. Zahrnuté studie týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus žádné profylaxe

Table 18: Summary of studies included in the review: Prophylactic antimicrobial therapy versus no prophylactic antimicrobial therapy

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Delcenserie 1996 ²⁸	Intervention: Prophylactic antimicrobial therapy – Combination of antimicrobials: cephalosporin plus aminoglycoside plus nitroimidazole derivative (intravenous ceftazidime, 2 g every 8 hours; intravenous amikacin, 7.5 mg/kg every 12 hours; and intravenous metronidazole, 0.5 g every 8 hours) (n=11) Comparison: No prophylactic antimicrobial treatment (n=12)	People with severe acute pancreatitis (n=23) Intervention duration: 10 days Age (range): 21-74 years France	• Mortality (10 days) • Length of hospitalisation (10 days) • Infected necrosis (10 days) • Extra-pancreatic infection (10 days) • Serious adverse events (multi-organ failure) (10 days)	Concurrent treatment: all patients received medical treatment
He 2003 ⁴⁹	Intervention: Prophylactic antimicrobial therapy - Imidazole antifungal (venous instillation of 100 mg fluconazole once a day) (n=22) Comparison: No prophylactic antimicrobial treatment (n=23)	People with severe acute pancreatitis (n=45) Intervention duration: unclear (until relief of predisposing factors) Age not reported China	• Extra-pancreatic infection (time-point unclear)	Concurrent care: routine treatment
Luiten 1995 ⁵⁴ (Luiten 1997 ⁵⁵)	Intervention: Prophylactic antimicrobial therapy - Combination of antimicrobials: polymixin plus polyene antifungal plus quinolone plus cephalosporin	People with severe acute pancreatitis (n=109) Intervention duration: unclear (selective)	• Mortality (time-point unclear) • Length of stay (time-point unclear) • Infected necrosis (time-point unclear)	Concurrent medication: a nasogastric tube was always inserted. Intravenous crystalloid solutions were given according to clinical requirements. Oxygen

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
	(Selective decontamination: colistin sulfate (200 mg), amphotericin (500 mg) and norfloxacin (50 mg) every 6 hours. A sticky paste containing 2% of the 3 selective decontamination drugs was smeared along the upper and lower gums every 6 hours and at the tracheostomy, if present. The aforementioned daily dose was also given in a rectal enema every day. A short-term systemic prophylaxis of cefotaxime sodium (500 mg) was given every 8 hours until gram-negative bacteria were eliminated from the oral cavity and rectum) (n=50) Comparison: No prophylactic antimicrobial therapy (n=52)	decontamination was done until the risk of acquiring a new infection was absent and follow-up was continued till discharge or death) Age (range): 20-91 years Netherlands		therapy, based on arterial blood gas analysis, was administered by face mask and was replaced by assisted ventilation if the patient developed respiratory insufficiency. Mean duration of decontamination in the intervention group: 7.4 days
Nordback 2001 ⁷⁸	Intervention: Prophylactic antimicrobial therapy – Carbapenem (imipenem 1.0 g plus cilastatin, IV 3 times a day) (n=25) Comparison: No prophylactic antimicrobial therapy (n=33)	People with severe acute pancreatitis (n=58) Intervention duration: unclear Age (mean, SD): intervention group 47 (8); control group 46 (7) years Finland	• Mortality (time-point unclear) • Length of stay (time-point unclear) • Serious adverse events (major organ complications) (time-point unclear) • Infected necrosis (data from published review¹¹³) • Extra-pancreatic infection (data from published review¹¹³)	Concurrent medication: non-operative conservative treatment was always attempted first. Three patients with gallstone pancreatitis underwent early ERCP. Patients with infected necrosis in the intervention group received surgery; in the control group, they first received imipenem at a dosage similar to that used in the early imipenem group for 5 days and if indication to surgery persisted or patient

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
				deteriorated surgery was performed.
Pederzoli 1993 ⁸²	Intervention: Prophylactic antimicrobial therapy – Carbapenem (500 mg imipenem given intravenously every 8 hours for 14 days) (n=41) Comparison: No prophylactic antimicrobial therapy (n=33)	Severe necrotising acute pancreatitis (n=74) Intervention duration: 14 days Age (range): 20-84 years Italy	• Mortality (14 days) • Infected necrosis (14 days) • Extra-pancreatic infection (14 days) • Serious adverse events (multi-organ failure) (14 days)	Concurrent care: all patients received the same medical treatment
Rokke 2007 ⁹²	Intervention: Prophylactic antimicrobial therapy – Carbapenem (early therapy with imipenem, 500 mg 3 times daily) (n=36) Comparison: No prophylactic antimicrobial therapy (n=37)	People with severe acute pancreatitis (n=73) Intervention duration: 5-7 days Age (range): 19-84 years Norway	• Mortality (4 weeks) • Length of stay (4 weeks) • Extra-pancreatic infection (4 weeks) • Serious adverse events (organ failure) (4 weeks)	Concurrent care: patients in both groups were given antibiotics on demand when infection was diagnosed
Sainio 1995 ⁹³	Intervention: Prophylactic antimicrobial therapy – Cephalosporin (3 doses of 1.5 g cefuroxime per day intravenously until clinical recovery and fall to normal of CRP concentrations. In cases of full recovery but moderately raised CRP concentrations, antibiotic treatment was continued with cefuroxime by mouth, 2 doses of 250 mg per day) (n=30)	People with severe alcohol-induced acute pancreatitis (n=60) Intervention duration: up to 14 days Age (mean, SD): intervention group 43 (11.3); control group 38.7 (8.4) years	• Mortality (14 days) • Length of stay (14 days) • Infected necrosis (Including peri-pancreatic infection) (14 days) • Extra-pancreatic infection (Blood culture positive sepsis, urinary tract infection, pneumonia/ARDS) (14 days)	Concurrent care: Adequate fluid replacement by central venous catheter, with monitoring of central venous pressure, and assistance of respiratory or renal function when needed Control group: No antibiotic treatment was given before infection had been clinically, microbiologically, or radiologically

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
	Comparison: No prophylactic antimicrobial therapy (n=30)	Finland		verified, or until there was a secondary rise in CRP of more than 20% after the acute phase
Xue 2009 ¹¹⁹	Intervention: Prophylactic antimicrobial therapy – Carbapenem. 500 mg imipenem-cilastatin every 8 hours by 30 mins IV drip within 72 h of onset of symptoms. All 500mg doses were diluted in 100 ml normal saline solution (n=30) Comparison: No prophylactic antimicrobial therapy (n=29)	People with severe acute necrotising pancreatitis (n=59) Intervention duration: 7–14 days plus 1 month follow-up Age (mean, SD): intervention group 48.4 (15.1); control group 47.5 (12.3) years China	• Mortality (6 weeks) • Length of stay (6 weeks) • Infected necrosis (6 weeks) • Extra-pancreatic infection (6 weeks) • Serious adverse events (organ complication) (6 weeks)	Concurrent medication/care: The use of non-study antibiotics in the study group or any antibiotics in the control group was not encouraged until progressive pancreatitis was manifested by clinical deterioration, and/or infection was microbiologically verified or strongly suspected, or after an initial SIRS, a secondary rise in serum C-reactive protein (CRP) was measured. During the hospital stay, all patients received daily critical care (monitoring of temperature, oxygen saturation, central venous pressure via central venous catheter, liquid intake and output, and were given supportive care and nutritive administration)

Tabulka P5. Zahrnuté studie týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus placebo

Table 19: Summary of studies included in the review: Prophylactic antimicrobial therapy versus placebo

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Garcia Barrasa 2010 ³⁹	Intervention: Prophylactic antimicrobial therapy – Quinolone (300 mg ciprofloxacin every 12 hours) (n=22) Comparison: Placebo (n=19)	People with severe necrotising acute pancreatitis (n=41) Intervention duration: 10 days	• Mortality (10 days) • Length of stay (10 days) • Infected necrosis (10 days) • Extra-pancreatic infection (10 days) • Serious adverse events (organ	Concurrent care: all patients were treated medically on admission (aggressive fluid resuscitation along with electrolyte imbalance, complete avoidance of oral intake, pain control and total parenteral nutrition)

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
		Age (range): 31-84 years Spain	failure) (10 days)	Intervention group: in 7 patients, medication had to be discontinued and open antibiotic treatment had to be started after a mean of 7 days (range 3-9). Control group: In 8 patients placebo had to be discontinued and open antibiotic treatment had to be started instead after a mean of 6 days (range 4-8 days)
Dellinger 2007 ²⁹	Intervention: Prophylactic antimicrobial therapy – Carbapenem (meropenem 1 g powder reconstituted in fluid administered by intravenous infusion over 15 to 30 minutes every 8 hours) (n=50) Comparison: Placebo (dose- and administration-matched placebo) (n=50)	People with severe acute necrotising pancreatitis (n=100) Intervention duration: 7-21 days (follow-up at least 35 days) Age: 18-64 years, n=68; 65-74 years, n=18; >75 years, n=14 Austria, Belgium, Canada, Estonia, Germany, Latvia, Lithuania, Portugal, Spain, United Kingdom, USA	• Mortality (42 days) • Infected necrosis (42 days) • Extra-pancreatic infection (42 days) • Colonisation by resistant organisms (42 days) • Serious adverse events (42 days)	Concurrent care: The use of non-protocol antibiotics during this time was discouraged but could not be prohibited in these seriously ill patients. Most patients received nutritional support and the incidence of support was not different between the meropenem and placebo arms 31 patients in the intervention group and 32 patients in the control group received drug for a duration <14 days: 11 and 10 stopped as they were diagnosed an infection and started non-study antibiotic or received surgery; 5 and 2 recovered; 2 and 4 died in the intervention and control groups, respectively. 25 and 27 patients received additional antibiotics other than study drug for clinical indications in the intervention and control groups, respectively.

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Isenmann 2004 ⁵² (Forsmark 2005 ³⁸)	Intervention: Prophylactic antimicrobial therapy - Combination of antimicrobials: quinolone plus nitroimidazole derivative (Ciprofloxacin 2x400 mg/day intravenously in combination with metronidazole 2x500 mg/day) (n=58) Comparison: Placebo (n=56)	People with severe acute pancreatitis (n=114) Intervention plus follow-up: 21 days Age (median, range): Ciprofloxacin/metronidazole group: 47.9 (25.1-72.5); control group: 45.6 (21.9-78.4) years. Germany	• Mortality (21 days) • Length of stay (21 days) • Infected necrosis (21 days) • Extra-pancreatic infection (21 days) • Serious adverse events (pulmonary insufficiency, renal insufficiency, shock, SIRS) (21 days)	Concurrent medication: not stated Intervention group: study medication was given for 3-23 days (median 14 days) after the onset of symptoms. 16 people discontinued study medication and switched to open antibiotic treatment. Control group: study medication was given for 2-19 days (median 12 days) after onset of symptoms. 26 people discontinued placebo and switched over to antibiotic open treatment

Tabulka P6. Zahrnuté studie týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus profylaktické antimikrobiální léčby stejné třídy

Table 20: Summary of studies included in the review: Prophylactic antimicrobial therapy versus prophylactic antimicrobial therapy (same class)

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Manes 2003 ⁶⁸	Intervention: Prophylactic antimicrobial therapy – Carbapenem (500 mg meropenem intravenously every 8 hours) (n=88) Comparison: Prophylactic antimicrobial therapy – Carbapenem (500 mg imipenem intravenously every 6 hours) (n=88)	People with necrotising severe acute pancreatitis (n=176) Intervention duration: 14 days Age (range): 19-91 years Italy	• Mortality (14 days) • Length of stay (14 days) • Infected necrosis (14 days) • Extra-pancreatic infections (14 days) • Serious adverse events (multi-organ failure) (14 days)	Concurrent medication: all patients received the usual supportive medical treatment; endoscopic retrograde cholangiopancreatography with endoscopic sphincterotomy was performed in 96 patients with biliary forms

Tabulka P7. Zahrnuté studie týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus profylaktické antimikrobiální léčby jiné třídy

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Bassi 1998 ¹⁴	Intervention: Prophylactic antimicrobial therapy – Quinolone (400 mg Pefloxacin IV, 2 times daily) (n=30) Comparison: Prophylactic antimicrobial therapy – Carbapenem (500 mg Imipenem IV, 3 times daily) (n=30)	People with severe acute necrotising pancreatitis (n=60) Intervention duration: 2 weeks Age (range): 34-70 years Italy, Greece	• Mortality (2 weeks) • Length of stay (2 weeks) • Infected necrosis (2 weeks) • Extra-pancreatic infection (2 weeks)	Concurrent care: Patients with pancreatitis of biliary aetiology underwent endoscopic sphincterotomy within 72 hours of admission.

Tabulka P8. Další studie, které nebylo možné zahrnout do meta-analýzy

Table 22: Data not suitable for meta-analysis

Study	Outcome	Intervention results	Intervention group (n)	Comparison results	Comparison group (n)	Risk of bias
Manes 2003 ⁶⁸ (Prophylactic antimicrobial therapy versus prophylactic antimicrobial therapy: same class - Meropenem versus imipenem)	Length of stay (in hospital) < 1 year	Mean (range): 24 (7-90)	88	Mean (range): 23.3 (6-80)	88	High
Røkke 2007 ⁹² (Prophylactic antimicrobial therapy - Imipenem versus no prophylactic antimicrobial therapy)	Length of stay (in hospital) < 1 year	Mean (range): 18 (6-71)	36	Mean (range): 22 (1-95)	37	High
Xue 2009 ¹¹⁹ (Prophylactic antimicrobial therapy - Imipenem versus no prophylactic antimicrobial therapy)	Length of stay (in hospital) < 1 year	Median (range): 28.3 (23-71)	30	Median (range): 30.7(25-60)	29	Low
Sainio 1995 ⁹³ (Prophylactic antimicrobial therapy - Cefuroxime versus no prophylactic antimicrobial therapy)	Length of stay (in hospital) < 1 year	MD 10.6, p=0.24				High
	Length of stay (in CCU) < 1 year	MD 10.9, p=0.06				High

Study	Outcome	Intervention results	Intervention group (n)	Comparison results	Comparison group (n)	Risk of bias
Luiten 1995 ⁹⁴ (Prophylactic antimicrobial therapy – Combination of antimicrobials (selective decontamination) versus no prophylactic antimicrobial therapy)	Length of stay (in hospital) < 1 year	Median (range): 30 (10-106)	50	Median (range): 32(6-241)	52	Low
Isenmann 2004 ⁵² (Prophylactic antimicrobial therapy – Combination of antimicrobials versus placebo)	Length of stay (in hospital) < 1 year	Median (min-max): 21(7-237)	58	Median (min-max): 18(3-129)	56	High
	Length of stay (in CCU) < 1 year	Median (min-max): 8(0-103)	58	Median (min-max): 6(0-80)	55	High

Tabulka P9. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus žádné profylaxe

Table 23: Clinical evidence summary: Prophylactic antimicrobial therapy versus no prophylactic antimicrobial therapy

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with No therapy	Risk difference with Antibiotic therapy (95% CI)
Mortality < 1 year	344 (6 studies) 1-6 weeks	⊕⊕⊕⊕ HIGH	RR 0.48 (0.26 to 0.91)	150 per 1000	78 fewer per 1000 (from 13 fewer to 111 fewer)
Mortality (Selective decontamination) < 1 year	102 (1 study) time-point unclear	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^a due to imprecision	RR 0.64 (0.33 to 1.21)	346 per 1000	125 fewer per 1000 (from 232 fewer to 73 more)
Length of hospital stay < 1 year	74 (2 studies) 10 days	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision		The mean length of hospital stay in the control groups was 22.4	The mean length of hospital stay in the intervention groups was 1.67 higher (4.3 lower to 7.64 higher)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with No therapy	Risk difference with Antibiotic therapy (95% CI)
Infected necrosis < 1 year	301 (5 studies) 1-6 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^a due to imprecision	RR 0.54 (0.35 to 0.84)	303 per 1000	139 fewer per 1000 (from 48 fewer to 197 fewer)
Infected necrosis (Selective decontamination) < 1 year	102 (1 study) time-point unclear	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^a due to imprecision	RR 0.47 (0.24 to 0.93)	385 per 1000	204 fewer per 1000 (from 27 fewer to 292 fewer)
Infected necrosis (Peri-pancreatic infection) < 1 year	133 (2 studies) 5-14 days	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b,c} due to risk of bias, inconsistency, imprecision	RR 0.97 (0.66 to 1.41)	395 per 1000	12 fewer per 1000 (from 134 fewer to 162 more)
Extra-pancreatic infection < 1 year	340 (6 studies) 1-6 weeks	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,d} due to inconsistency, imprecision	RR 0.47 (0.17 to 1.26)	405 per 1000	215 fewer per 1000 (from 336 fewer to 105 more)
Extra-pancreatic infection (Blood culture positive sepsis) < 1 year	60 (1 study) 14 days	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.5 (0.17 to 1.48)	267 per 1000	133 fewer per 1000 (from 221 fewer to 128 more)
Extra-pancreatic infection (Pneumonia/ARDS) < 1 year	60 (1 study) 14 days	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.65 (0.37 to 1.14)	567 per 1000	198 fewer per 1000 (from 357 fewer to 79 more)
Extra-pancreatic infection (Urinary tract infection) < 1 year	60 (1 study) 14 days	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.35 (0.16 to 0.77)	567 per 1000	368 fewer per 1000 (from 130 fewer to 476 fewer)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with No therapy	Risk difference with Antibiotic therapy (95% CI)
Serious adverse events (Multiorgan failure) < 1 year	267 (4 studies) 1-6 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^a due to imprecision	RR 0.93 (0.73 to 1.20)	394 per 1000	28 fewer per 1000 (from 106 fewer to 79 more)
Serious adverse events (major organ complications) < 6 months	58 (1 study) time-point unclear	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.6 (0.24 to 1.51)	333 per 1000	133 fewer per 1000 (from 253 fewer to 170 more)

(a) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

(b) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias

(c) Downgraded by 1 or 2 increments because heterogeneity, $I^2=59\%$, $p=0.12$, unexplained by subgroup analysis

(d) Downgraded by 1 or 2 increments because heterogeneity, $I^2=78\%$, $p=0.0003$, unexplained by subgroup analysis

Tabulka P10. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus placebo

Table 24: Clinical evidence summary: Prophylactic antimicrobial therapy versus placebo

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Placebo	Risk difference with Antibiotic therapy (95% CI)
Mortality < 1 year	255 (3 studies) 10-42 days	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.09 (0.58 to 2.08)	105 per 1000	9 more per 1000 (from 44 fewer to 113 more)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Placebo	Risk difference with Antibiotic therapy (95% CI)
Infected necrosis < 1 year	235 (3 studies) 10-42 days	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.18 (0.7 to 2)	150 per 1000	27 more per 1000 (from 45 fewer to 150 more)
Extra-pancreatic infection < 1 year	258 (3 studies) 10-42 days	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^b due to imprecision	RR 0.77 (0.53 to 1.11)	364 per 1000	84 fewer per 1000 (from 171 fewer to 40 more)
Serious adverse events < 6 months	100 (1 study) 42 days	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.67 (0.26 to 1.73)	180 per 1000	59 fewer per 1000 (from 133 fewer to 131 more)
Serious adverse events (Pulmonary insufficiency) < 6 months	113 (1 study) 21 days	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.99 (0.66 to 1.48)	455 per 1000	5 fewer per 1000 (from 155 fewer to 218 more)
Serious adverse events (Renal insufficiency) < 6 months	113 (1 study) 21 days	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.11 (0.4 to 3.09)	109 per 1000	12 more per 1000 (from 65 fewer to 228 more)
Serious adverse events (Shock) < 6 months	113 (1 study) 21 days	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.68 (0.23 to 2.01)	127 per 1000	41 fewer per 1000 (from 98 fewer to 129 more)
Serious adverse events (SIRS) < 6 months	113 (1 study) 21 days	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.22 (0.83 to 1.8)	436 per 1000	96 more per 1000 (from 74 fewer to 349 more)
Serious adverse events (multi-organ failure) < 6	41	⊕⊕⊕⊕	RR 1.12	526 per	63 more per 1000

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Placebo	Risk difference with Antibiotic therapy (95% CI)
months	(1 study) 10 days	VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	(0.65 to 1.95)	1000	(from 184 fewer to 500 more)
Colonisation by resistant organism < 6 months	80 (1 study) 42 days	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 2.5 (0.51 to 12.14)	50 per 1000	75 more per 1000 (from 25 fewer to 557 more)

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias
(b) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

Tabulka P11. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus profylaktické antimikrobiální léčby stejné třídy

Table 25: Clinical evidence summary: Prophylactic antimicrobial therapy versus prophylactic antimicrobial therapy (same class)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Imipenem	Risk difference with Meropenem (95% CI)
Mortality < 1 year	176 (1 study) 14 days	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.2 (0.55 to 2.63)	114 per 1000	23 more per 1000 (from 51 fewer to 185 more)
Infected necrosis < 1 year	176 (1 study) 14 days	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.83 (0.38 to 1.83)	136 per 1000	23 fewer per 1000 (from 85 fewer to 113 more)
Extra-pancreatic infection < 1 year	176	⊕⊕⊕⊕	RR 0.9	239 per	24 fewer per 1000

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Imipenem	Risk difference with Meropenem (95% CI)
	(1 study) 14 days	VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	(0.52 to 1.56)	1000	(from 115 fewer to 134 more)
Serious adverse event (Multiorgan failure) < 6 months	176 (1 study) 14 days	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.75 (0.27 to 2.07)	91 per 1000	23 fewer per 1000 (from 66 fewer to 97 more)

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias

(b) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

Tabulka P12. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se profylaktické antimikrobiální léčby versus profylaktické antimikrobiální léčby jiné třídy

Table 26: Clinical evidence summary: Prophylactic antimicrobial therapy versus prophylactic antimicrobial therapy (different class)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Imipenem	Risk difference with Pefloxacin (95% CI)
Mortality < 1 year	60 (1 study) 2 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.67 (0.44 to 6.36)	100 per 1000	67 more per 1000 (from 56 fewer to 536 more)
Infected necrosis < 1 year	60 (1 study) 2 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 3.33 (1.02 to 10.92)	100 per 1000	233 more per 1000 (from 2 more to 992 more)
Extra-pancreatic infection < 1 year	60 (1 study) 2 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 2.17 (0.95 to 4.94)	200 per 1000	234 more per 1000 (from 10 fewer to 788 more)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Imipenem	Risk difference with Pefloxacin (95% CI)
		impresion			

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias

(b) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

Klinická otázka 5

Zdroj: NICE

Tabulka P13. Zahrnuté studie týkající se enterální (jejunální nebo duodenální) versus parenterální výživy u akutní pankreatitidy

Table 40: Summary of studies included in the review

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Enteral (jejunal or duodenal) versus parenteral				
Abou-Assi 2002 ² From Al-Omran, 2010 ⁶	Intervention: Jejunal tubes were placed by fluoroscopy or endoscopy. Tube feeding was commenced at 20 ml/hour and increased progressively to goal rates over 48h. (n=28) Control group: Total parenteral nutrition (TPN) was delivered via central vein catheters in patients in the CCUs and by peripheral catheter in floor patients, electrolytes were first corrected before full nutritional infusions were given. (n=27) Both groups: initially nil by mouth (IV fluids and electrolytes plus analgesics), then started nutritional support after 48 hours; weaning from nutritional support to an oral diet attempted when abdominal pain and distension had settled and enzyme levels had consistently decreased towards normal levels over 3 days. Goal nutrition rates: 1.5–2 g protein/kg/day and 25–30 kcal/kg/day.	All patients admitted with acute pancreatitis requiring nutritional support (did not improve after 48-hour bowel rest). (n=53) Severity: Patients who failed to show improvement were graded by Ransons criteria and approximately 50% had RC >3. Intervention group: mean Ranson's score: 3.1 (0.5), Control group: mean Ranson's score: 2.5 (0.4). Mean (SD) age: Enteral: 48 (3) years Parenteral: 50 (3) years USA	• Mortality (time point unclear) • Length of hospital stay (with subgroup analysis for those with Ranson's criteria >3) (time point unclear) • Infections (time point unclear) • Serious adverse events (time point unclear) • Adverse events (time point unclear)	Not all severe by Ranson's criteria but 15% in CCU Unclear where the jejunal tubes were placed to

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Casas 2007 ²³	Intervention: Total enteral nutrition (TEN) through a single-lumen, 114-cm long naso-jejunal 10 F feeding tube whose tip was placed, under fluoroscopic screening, close to Treitz's ligament. The initial infusion rate was 25 ml/hour with increases of 25 ml/4 hours until requirements were reached. (n=11) Control: 24-hour continuous infusion of TPN through a central venous catheter (subclavian/ jugular). Venous infusion was started at a rate of 40 ml/hour and increased 20 ml/hour every 4 hours until the required needs were met. (n=11) Both groups: started nutritional support within 72 hour, prior to this they had intensive control to maintain water and electrolyte balance; weaning to an oral diet not stated. Goal nutrition rates: 1.5–2 g protein/kg/day and 30–35 kcal/kg/day	Adults with severe acute pancreatitis (n=22) Severity: diagnosis made within 48 hours when 2 or more of the following criteria were evident: • Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score ≥8, • C-reactive protein (CRP) level in excess of 150 mg/litre • Balthazar D or E grade in the abdominal CT scan. Mean (SD) age: Enteral: 61.2 (16.6) years Parenteral: 55.6 (15.6) years Spain	• Mortality (during admission) • Length of hospital stay (during admission) • Achieving nutrition (5 days) • Infections (during admission) • Serious adverse events (during admission) • Adverse events (during admission)	Tube placement likely to be duodenal, but this is unclear.

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Gupta 2003 ⁴⁶	Intervention: TEN delivered by nasojejunal dual lumen tubes. The weighted nasojejunal tube was passed into the stomach, the patient was encouraged to sit up, or roll onto the right side, and subsequently a radiograph was taken to confirm the placement of the tube. Enteral support commenced within 6 hours of diagnosis. (n=8) Control: TPN delivered by a central intravenous line placed by a standard sterile technique. Parenteral support commenced as soon as possible after diagnosis (maximum delay would be 45 hours if diagnosed on a Saturday pm). (n=9) Both groups: weaning to an oral diet not stated but time to full oral diet ranged from 0 to 9 days. Goal caloric intake 36 kcal/kg/day based on admission weight.	Age >15 years (range: 38–89 years) admitted with severe acute pancreatitis. (n=22) Severity: presence of an acute physiology, APACHE II ≥6. Mean (range) age: Enteral: 65 (56–89) years Parenteral: 57 (38–86) years UK	• Mortality (time point unclear) • Length of hospital stay (time point unclear) • Infections (time point unclear) • Serious adverse events (time point unclear) • Adverse events (time point unclear)	Precise tube placement not specified, but likely to be duodenal.

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Kalfarentzos 1997 ⁵⁶	Intervention: enteral nutrition through a nasogastric feeding tube, placed fluoroscopically distal to the ligament of Treitz within the first 48 hours after admission. Reabilan HM caloric density 1.33 kcal/ml (58 g protein; 158 g carbohydrate; 52 g fat per litre (61% long-chain triglycerides, 39% medium chain triglycerides)); non-protein kcal per g nitrogen 152:1. Full strength formula started at 25 ml/hour and increased by 25 ml/hour every 4 hours until target reached. (n=18) Control: Patients received parenteral nutrition containing; crystalline L-amino acid, carbohydrates in the form of dextrose, fat emulsion (lipofudil long- or medium-chain triglycerides), vitamins, and minerals through a subclavian central venous line. Unclear when parenteral nutrition was initiated. Infusion initially 40 ml/hour increased by 20 ml/hour every 4 hours until target reached. (n=20) Target in both groups: 1.5–2 g protein/kg/day and 30–35 kcal/kg/day Both groups: during the acute phase treatment was adequate fluid replacement, with haemodynamic monitoring and assistance of respiratory or renal function when needed. Prophylactic imipenem was given. Weaning to an oral diet not stated	Severe acute pancreatitis in CCU (n=40) Severity: • 3 or more criteria according to the Imrie classification, • or APACHEII score of 8 or more, C-reactive protein concentration greater than 120 mg/litre within 48 hours of admission, and grade D or E by computed tomography (CT) according to the Balthazar criteria. Mean (SD) age: Enteral: 63 (10.7) years Parenteral: 67.2 (8.9) years Greece	• Mortality (during admission) • Length of hospital stay (during admission) • Infections (during admission) • Adverse events (during admission)	Nasojejunal tube placement Not all included participants were assessed for severity (8% had severity data missing) but all in CCU

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Louie 2005 ⁶²	Intervention: Nasojejunal (NJ) feeding tubes were placed distal to ligament of Treitz via gastroscopy and confirmed radiographically. Peptamen, a semi-elemental product with low fat content, was infused at 25 ml/hour and increased by 10 ml/hour every 6 hours, until the target rate was achieved. (n=10) Control: In the PN group, long-term vascular catheters were placed percutaneously and confirmed radiographically. PN was initially infused with a 10% dextrose solution and Intralipid at half of the calculated energy requirements; then increased over 2 days to achieve 100% of the target energy rate. (n=18) Both groups: daily nutritional support was provided as 105 kJ/kg, and 1.5 g protein/kg and started within 24 hours of enrolment. Weaning to an oral diet gradually instituted as the clinical condition permitted.	Adults with severe acute pancreatitis (n=28) Severity: A Ransons score (calculated by counting 1 point for each of the criteria met over the 48-hour period) of 3 or greater, and inability to tolerate oral fluids after a maximum time from admission of 96 hours. Mean (SD) age: Enteral: 65.3 (18.3) years Parenteral: 59 (15.3) years Canada	• Mortality (time point unclear) • Length of hospital stay (time point unclear) • Achieving nutrition (time point unclear) • Infections (time point unclear) • Serious adverse events (time point unclear) • Adverse events (time point unclear)	Nasojejunal tube placement

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Petrov 2006 ⁸³	Intervention: Enteral feeding was through a radiologically placed nasojejunal feeding tube, distal to the ligament of Treitz. The position of a tube was confirmed by X-ray. The standard enteral feed used was a semi-elemental nutrition (Peptamen), which is low in fat and higher in predigested protein than regular tube feeding formulas. Enteral feeding was commenced at a rate of 25 ml/hour and increased by 10 ml/hour every 6 hours, until the desired caloric intake was reached. (n=35) Control: TPN was delivered through a central venous catheter, it was initially infused with a 10% dextrose solution, 10% amino acid solution and 10% fat emulsion at half of the calculated energy requirements; then increased over 48 hours to achieve 100% of the target energy rate. (n=34) Both groups: Nutritional support, supplying daily 30 kcal/kg and 1.5 g/kg of protein, based on ideal body weight, was commenced within 24 hours of enrolment, patients received full supportive therapy as required; all patients received analgesia, antibiotic prophylaxis (ofloxacin plus metronidazole) and intravenous fluids. Weaning to an oral diet not stated.	Severe acute pancreatitis within 72 hours of the onset of symptoms. (n=70) Severity: APACHEII score of 8 or more, and/or a C-reactive protein (CRP) level in excess of 150 mg/litre. Median (IQR) age: Enteral: 51 (42-67) years Parenteral: 52 (41-70) years Russia	• Mortality (time point unclear) • Infections (during admission) • Serious adverse events (time point unclear) • Adverse events (time point unclear)	Nasojejunal tube placement Note that this is a fast rate of feeding for severe acute pancreatitis patients and the use of ionotropes was not mentioned.

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Doley 2009 ³²	Intervention: Enteral nutrition delivered distal to the ligament of Treitz using fluoroscopic control. Jejunal feeding was started at low flow rates - an initial rate of 20–30 ml/hour until achievement of the full regime of EN. Feed composition not stated. (n=25) Control: TPN using a central venous catheter inserted through the subclavian or internal jugular vein. The position was subsequently checked by chest x-ray. Parenteral nutrition formula was administered. (n=25) Both groups: managed routinely by GI decompression, prophylactic antibiotics, IV fluids and organ system support. Nutritional support was initiated within 72 hours of admission and continued for a minimum of 14 days. Weaning to an oral diet not stated. The targeted requirements were 2,500–2,700 kcal/day, and 120–130 g/day of protein.	Admitted with severe acute pancreatitis (n=50) Severity: defined using the Atlanta criteria Mean (SD) age: Enteral: 38.4 (13.8) years Parenteral: 41.1 (11.3) years. India	• Mortality (14 days) • Length of hospital stay (14 days) • Length of CCU stay (14 days) • Infections (14 days) • Adverse events (14 days)	Nasojejunal tube placement Quasi-randomised

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Wu 2010 ¹¹⁸	Intervention: Total enteral nutrition. An 8F or 12F nasojejunal-gastric feeding tube was placed by endoscopy, which confirmed the feeding port position to be distal to the ligament of Treitz. Enteral feeding with an elemental formula TEN, peptide enteral nutritional formulae was given at 20 ml/hour for 20 hours with feeding rates that provided 1.5 g of protein per kilogram per day and 105 to 126 kJ of energy intake per kilogram per day. The feeding was gradually increased in volume according to patient's condition. (n=54) Control: Total parenteral nutrition solution, containing nitrogen, glucose, calcium, magnesium, potassium, trace elements, and multiple vitamins in a volume of 2000 ml, was continuously infused within 24 hours, along with 250 ml of 20% introlipid, with infusion rates that provided 1.2 g of protein per kilogram per day and 105 to 126 kJ of energy intake per kilogram per day. Total parenteral nutrition was infused by single lumen polyurethane catheters through the anterior chests. (n=53) Both groups: nutritional support attempted within 7 days of hospitalisation; weaning to oral diet not stated.	Severe acute pancreatitis in CCU with pancreatic necrosis and sufficient prophylactic antibiotics (n=107) Severity: determined by APACHE II criteria Mean APACHE II score = 15 Mean (SD) age: Parenteral: 54 (11.2); Enteral: 52 (12.1) China	• Mortality (time point unclear) • Infections (time point unclear) • Serious adverse events (time point unclear) • Adverse events (time point unclear)	Nasojejunal tube placement All in CCU

Tabulka P14. Zahrnuté studie týkající se enterální (gastrické) versus parenterální výživy u akutní pankreatitidy

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Eckerwall 2006 ³⁷	Intervention: Early nasogastric enteral nutrition infused at an initial rate of 25 ml/hour and gradually increased up to 100 ml/hour as tolerated and as needed. Control: TPN infused via central or peripheral venous catheter Both groups: energy target of 25 kcal/kg/day using standard formulas; aimed to be isocaloric and started within 24 hours from admission. Oral feeding was reintroduced when amylase and CRP levels had decreased and abdominal pain resolved.	Severe acute pancreatitis (n=50) Severity: • APACHE II score ≥ 8 or • CRP ≥ 150 mg/litre or • peripancreatic liquid shown on CT. Median (IQR) age: Parenteral: 68 (60-80) years Enteral: 71 (58-80) years Sweden	• Mortality (3 months) • Length of hospital stay (3 months) • Achieving nutrition (10 days) • Infections (3 months) • Serious adverse events (3 months) • Adverse events (3 months)	Unconventional feed type Despite predicted severity, 54% of the randomised patients were 'mild' according to the Atlanta classification system

Tabulka P15. Zahrnuté studie týkající se gastrické versus postpylorické (jejunální nebo duodenální) výživy u akutní pankreatitidy

Enteral (gastric) versus enteral (jejunal or duodenal)				
Eatock 2005 ³⁵	Intervention: Nasogastric tubes placed on the ward with position checked by aspiration and pH check or chest X-ray. (n=26) Control: Nasojejunal tubes placed under endoscopic guidance into the proximal jejunum. (n=24) Both groups: Feeds were commenced at a full strength and rate of 30ml/h increasing to 100 ml/h over 24-48 h. The caloric target was 2000kcal/day. Low fat semi-elemental feed was used (Pepti 2000 LF), which contains 1 kcal/ml and 40g protein/l (5.9g nitrogen/l). Carbohydrate provides 75% of energy, protein 16% and fat 9%. Time to starting nutritional support and weaning to oral diet not stated	Adults with severe acute pancreatitis (n=50) Severity: • Glasgow score >3 or • APACHE II score ≥ 6 or • CRP >150 mg/litre Median (IQR) age: Nasogastric: 63 (47-74) years Nasojejunal: 58 (48-64) years UK	• Mortality (during admission) • Length of hospital stay (during admission) • Achieving nutrition (within 48 and 60 hours) • Requiring total parenteral nutrition (during admission) • Adverse events (during admission)	Nasoejunal tube placement
Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Kumar 2006 ⁵⁹	Intervention: Nasogastric tubes placed under endoscopic guidance by the nasal route into the stomach. (n=14) Control: Nasojejunal tubes with endoscopic placement into the third part of the duodenum. (n=16) Both groups: 'Re-feeding' (nutritional support) started 48 hours after admission and used a semi-elemental formula given at a slow infusion rate of 1-1.5 ml/min through an enteral tube. Oral feeding was attempted after 7 days of enteral feeding. Standard care of antibiotics, IV fluids, electrolytes and organ system support given as indicated.	Severe acute pancreatitis (n=31) Severity: defined according to Atlanta criteria Mean (SD) age: Nasojejunal: 33.57 (12.53) years Nasogastric: 43.25 (12.76) years India	• Mortality (time point unclear) • Length of hospital stay (time point unclear) • Infections (7 days) • Serious adverse events (7 days) • Adverse events (7 days)	Nasogastric versus nasoduodenal

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Singh 2012 ²⁷	Intervention: Nasogastric tube placed in the ward with the position being confirmed at the bedside by air test and aspirating gastric contents. (n=39) Control: Nasojejunal tube placed under endoscopic guidance. A commercially available single-port tube, 200 cm long was placed in the jejunum beyond the ligament of Trietz and confirmed radiologically. (n=39) Both groups: 'Re-feeding' (nutritional support) attempted 48 hours after admission. Novasource, a commercially available semielemental enteral formula, was used to reach the nutrient goal (25 kcal/kg per day) in 3 to 4 days. The composition of feed was similar in both groups and was aimed to be of equal energy value in both groups. If the elemental feed was tolerated well, with no postfeeding pain, distension, and vomiting for 7 days, it was switched to a polymeric feed and then from oral soft to solid hospital diet reintroduced gradually. All patients were treated in an critical care unit initially with nil by mouth, analgesics, aggressive fluid resuscitation, and supportive treatment. Antibiotics were prescribed if patients had infected pancreatic necrosis or if there was documented infection at the extra-pancreatic sites.	Severe acute pancreatitis admitted within 7 days of onset of pain (n=78) Severity: at least 1 of the following criteria: • Presence of 1 or more organ failure as defined by the Atlanta classification. • An APACHE II score of 8 or higher. • CT severity index greater than 7. Mean (SD) age: Nasogastric: 39.1 (16.70) years Nasojejunal: 39.7 (12.3) years India	• Mortality (time point unclear) • Length of hospital stay (time point unclear) • Achieving nutrition (within 3 days) • Infections (time point unclear) • Adverse events (time point unclear)	Nasojejunal tube placement All in CCU initially

Tabulka P16. Zahrnuté studie týkající se časně versus pozdní perorální diety

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Zhao 2015 ¹²⁰	Intervention: Early oral feeding based on hunger. (n=70) Control: Conventional (delayed) oral feeding (recommended oral feeding once their abdominal pain resolved and biochemical markers had normalised). (n=76) Both groups: All patients received limited PN if they were in malnutrition and EN was contraindicated or not feasible, prophylactic antibiotics if they were at risk for infection, glucose control if they were at risk for hyperglycaemia, treatment to maintain the homeostasis, appropriate fluid resuscitation therapy, and Traditional Chinese Medicine formulation. Adequate protein delivery (1.2–2.0 g/kg daily) and calories (15–30 kcal/kg daily) were given to patients according to their individual condition. The volume of PN was gradually reduced after oral feeding (usually 12–24 h after the first oral intake). The diet was gradually progressed from clear liquid to a low-fat solid diet that comprised foods such as porridge and vegetables in the early stage, then steamed bread and rice, and finally an ordinary diet.	Adults with severe acute pancreatitis (n=146) Severity: according to the 2012 revision of the Atlanta classification Median (range) age: Early group: 51 (24-72) years Conventional group: 48 (21-74) years China	• Length of hospital stay (time point unclear) • Requiring parenteral nutrition (time point unclear) • Adverse events (time point unclear)	Moderate and severe acute pancreatitis

Tabulka P17. Zahrnuté studie týkající se časné enterální výživy versus enterální výživy ordinované podle klinického stavu u akutní pankreatitidy

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Bakker 2011 ¹⁰ and 2014 ⁹	Intervention: Nasoenteric tube feeding within 24 hours. Feeding tubes were placed endoscopically or radiologically, according to local practice to ensure the tip was beyond Treitz' ligament. Nasoenteric feeding was administered as Nutrison Protein Plus (Nutricia). After tube placement, feeding was started at 20 ml per hour during the first 24 hours and was gradually increased. (n=104) Control: oral diet 72 hours after presentation, with tube feeding if oral diet not tolerated. Did not receive nutrition by any means other than that provided by standard intravenous fluids during the first 72 hours unless requested. If an oral diet was not tolerated, it was offered again after 24 hours. If an oral diet still was not tolerated after 96 hours from the time of presentation, nasoenteric feeding was started after the placement of a nasojejun tube, and the same procedure was followed as in the early group. (n=104) Both groups: full nutrition was defined as an energy target of 25 kcal/kg/day for patients in the critical care unit and 30 kcal/kg/day for patients in the ward	Severe acute pancreatitis (n=208) Severity: • APACHE II ≥ 8 or • Imrie or modified Glasgow score ≥ 3 or • Serum CRP >150 mg/litre Mean (SD) age: 65 (15) years The Netherlands	• Mortality (6 months) • Requiring parenteral nutrition (6 months) • Infections (6 months) • Serious adverse events (6 months) • Adverse events (6 months)	Nasajeunal tube placement Early versus on-demand Unconventional feed type for this group of patients

Tabulka P18. Zahrnuté studie týkající se časné versus pozdní enterální výživy u akutní pankreatitidy

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Bakker 2014 ⁸ [individual patient data meta-analysis based on data from the early enteral nutrition group of 8 randomised trials: 5 included above ^{3, 23, 46, 56, 62, 84} and 3 others ^{80, 84, 85}]	Intervention: Early (within 24 h of admission) enteral nutrition. (n=47) Control: Late (after 24 h from admission) enteral nutrition. (n=48) Both groups: the feed types included elemental, semi-elemental, and polymeric amongst the included trials	Acute pancreatitis (n=165) Median (IQR) age: Early: 53 (42-66) years Late: 55 (45-70) years Greece, UK, USA, Hungary, Canada, Spain and New Zealand	• Mortality (time point unclear) • Infections (time point unclear) • Serious adverse events (time point unclear)	Nasajeunal tube placement in 7 trials, nasogastric in 1 Data used for this report were from only those patients with predicted severe pancreatitis (n=95) Adjusted in multivariable analysis for: age, gender, etiology, presence of necrosis, and predicted severity based on APACHE-II, Imrie or modified Glasgow score, Ranson score, or CRP

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
From Bakker 2014 ⁸	Olah 2002⁸⁰ Intervention: Early enteral nutrition (admitted within 24-72 h of onset of symptoms and treated within 24 hours of admission). A nasojejunal feeding tube was inserted and position was confirmed by x ray to be in the second jejunal loop. An elemental feed was used; 1 cal/ml, protein 22.5 g/500 ml. The dose was increased gradually and the maximum daily intake was reached within 2-3 days with a goal of 30 kcal/kg. (n=41) Control: Conventional parenteral nutrition (not included in analysis). Both groups: adjuvant therapy with spasmolytic drugs and H₂-blockers.	Acute pancreatitis (n=89) Hungary	N/A – individual patient data sought by review author	Not all of the included patients were analysed in the predicted severe pancreatitis cohort in the systematic review
	Petrov 2013⁸⁴ Intervention: Early nasogastric tube feeding (within 24 h of admission). A semielemental feed (Peptisorb) was used and enteral nutrition was started at a rate of 25 ml/h and increased stepwise until 100 ml/h was reached over 24-48 h. It was continued until the treating teams decided to introduce oral feeding. (n=29) Control: Nil per os (not included in analysis) Both groups: Patients were managed by standard medical treatment in AP: intravenous fluid and analgesia	Adults with acute pancreatitis, with symptoms for <96 hours at enrolment (n=78) New Zealand	N/A – individual patient data sought by review author	Not all of the included patients were analysed in the predicted severe pancreatitis cohort in the systematic review

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Powell 2000 ⁸⁵	Intervention: Enteral feeding. Nasojejunal feeding tubes were placed under fluoroscopic screening such that the tip of the tube was distal to the ligament of Treitz. Commenced at a rate of 25 ml/h, increasing daily by 25 ml/h until the desired caloric intake was reached. An isotonic polymeric formula containing fibre was used; 500 ml contains 4 g protein, 3.5 g fat, 13.1 g carbohydrate and 1.4 g dietary fibre, providing 2105 kJ. (n=28) Control: conventional therapy (not included in analysis)	Severe acute pancreatitis within 72 hours of onset (n=27) Severity: Glasgow score of 3 or more; and/or APACHE II score ≥7 UK	N/A – individual patient data sought by review author	

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Wereszczynska-Siemiatkowska 2013 ¹¹⁶	Intervention: Early (within 48 h of admission) enteral feeding. (n=97) Control: Late (after 48 h from admission). (n=100) Both groups: Patients were managed by standard medical treatment in AP: intravenous fluid and electrolytes, analgesia, prophylactic antibiotics, and other supportive therapies for organ failure, as indicated. Emergency endoscopic retrograde cholangiopancreatography was performed within 24 to 72 hours on patients with suspected choledocholithiasis.	Severe AP within the first 48 hours of admission to hospital and treatment with total enteral feeding (n=197) Severity, 1 or more from: - SIRS; - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, 8 or greater; - Bedside Index of Severity in AP (BISAP), 3 or greater; - Panc 3 score; - Ranson score, 3 or greater; - Balthazar score C-E; - Organ failure assessed using Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score Median (IQR) age: Early: 49 (39-56) years Delayed: 50 (41-62.5) years Poland	- Mortality (time point unclear) - Length of hospital stay (time point unclear) - Infections (time point unclear) - Serious adverse events (time point unclear) - Adverse events (time point unclear)	Most outcomes did not adjust for any confounders Nasojejunal tube placement

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Jin 2017 ⁵⁴	Intervention: Early (within 3 days of hospital admission) enteral feeding. (n=35) Control: Late (starting after 3 days from hospital admission) enteral. (n=52) Both groups: nasojejunal feeding tube placed under X ray guidance, with peptide formulation. Enteral nutrition was given continuously using an infusion pump at 20 ml/h in the first 24 h, 40 ml/h from 24 to 48 h, 60-80 ml/h between 48 and 72 h to reach 25 kcal/kg/d based on ideal weight at 72 h. PN was initiated if full nutrition could not be achieved using the enteral route after 3 attempts Rehydration, correction of electrolyte disorders and organ function support as required	Moderately severe or severe acute pancreatitis based on the Revised Atlanta classification 42% severe; 58% moderately severe. 100% had abdominal pain (n=104) Mean (SD) age: Early: 43.9 (15.9) years Late: 45.2 (13.5) years China	• Mortality (time point unclear) • Length of hospital stay (time point unclear) • Infections (time point unclear) • Adverse events (time point unclear)	Propensity-matched cohort: matched for age, sex, aetiology, disease severity, abdominal pain, VAS of abdominal pain, abdominal distension, AGI grade and serum albumin level at admission Nasojejunal tube placement

Tabulka P19. Další studie, které nebylo možné zahrnout do meta-analýzy

Table 41: Data not suitable for meta-analysis

Study	Intervention versus Comparison	Outcome	Intervention results	Intervention group (n)	Comparison results	Comparison group (n)	Risk of bias
Eatock 2005 ³⁵	Gastric versus jejunal or duodenal	Length of hospital stay	Median (IQR): 16 (10–22)	27	Median (IQR) 15 (10–42) days	22	High
Singh 2012 ²⁷	Gastric versus jejunal or duodenal	Length of hospital stay	Median (range): 17 (1–73)	39	Median (range): 18 (4–54) p=0.4383	39	Low
Eckerwall 2006 ³⁷	Gastric versus parenteral	Length of hospital stay	Median (IQR): 9 (7–14)	23	Median (IQR): 7 (6–14)	25	High
Doley 2009 ³²	Jejunal versus parenteral	Length of hospital stay	Median (range): 42 (15–108)	25	Median (range): TPN - 36 (20–77) days	16	High
Doley 2009 ³²	Jejunal versus parenteral	Length of CCU stay	Median (range): EN - 10 (0–44)	25	Median (range): TPN - 15 (0–60) days	16	High

Study	Intervention versus Comparison	Outcome	Intervention results	Intervention group (n)	Comparison results	Comparison group (n)	Risk of bias
Gupta 2003	Jejunal or duodenal versus parenteral	Length of hospital stay	Median (range): 7 (4–14) days	8	Median (range): 10 (7–26) days	9	Very high
Wereszczynski a-Siemiatkowski a 2013 ¹¹⁶	Early versus delayed enteral feeding	Length of hospital stay	Median (IQR): 18.0 (14.0-26.0) days	97	Median (IQR): 18.5 (14.0-30.0) days	100	High

Tabulka P20. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se enterální (jejunální nebo duodenální) versus parenterální výživy u akutní pankreatitidy

Table 42: Clinical evidence summary: Enteral (jejunal or duodenal) versus parenteral nutrition for acute pancreatitis

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with parenteral	Risk difference enteral (95% CI)
Mortality	375 (8 studies) during hospitalisation	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^a due to risk of bias	RR 0.36 (0.22 to 0.59)	174 per 1000	111 fewer per 1000 (from 71 fewer to 136 fewer)
Length of hospital stay – Overall	113 (8 studies) hospitalisation	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision		The mean length of hospital stay in the control groups ranged from 18.4 to 39 days	The mean length of hospital stay in the intervention groups was 2.46 lower (8.45 lower to 3.53 higher)
Length of hospital stay - Severe (Ranson's criteria >3)	26 (1 study) hospitalisation	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^a due to risk of bias		The mean length of hospital stay in the control group ranged was 20.1 days	The mean length of hospital stay - severe (Ranson's criteria >3) in the intervention groups was 7.3 lower (9.24 to 5.36 lower)
Achieving nutrition - kcal/kg/day (day 5)	22 (1 study) hospitalisation	⊕⊕⊕⊕ LOW ^b due to		The mean kcal/kg/day in the control group was	The mean kcal/kg/day (day 5) in the intervention groups was 0.71 higher

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with parenteral	Risk difference enteral (95% CI)
		imprecision		20.09	(0.76 lower to 2.18 higher)
Achieving nutrition - Days to goal	28 (1 study) hospitalisation	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^b due to imprecision		The mean days to goal in the control group was 1.9 days	The mean days to goal in the intervention groups was 1.4 higher (0.56 lower to 3.36 higher)
Infections - Pancreatic (for example, infected necrosis, abscess)	264 (5 studies) hospitalisation	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^a due to risk of bias	RR 0.36 (0.24 to 0.54)	222 per 1000	142 fewer per 1000 (from 102 fewer to 169 fewer)
Infections - Extra-pancreatic (for example, UTI, pneumonia)	146 (4 studies) hospitalisation	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.73 (0.34 to 1.57)	144 per 1000	39 fewer per 1000 (from 95 fewer to 82 more)
Infections - Systemic (for example, central-line infection, blood culture)	227 (6 studies) hospitalisation	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^a due to risk of bias	RR 0.15 (0.06 to 0.41)	199 per 1000	169 fewer per 1000 (from 117 fewer to 187 fewer)
Infections – not specified	50 (1 study) hospitalisation	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.07 (0.69 to 1.65)	600 per 1000	42 more per 1000 (from 186 fewer to 390 more)
Serious adverse events	296 (6 studies) hospitalisation	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{b,c} due to inconsistency, imprecision	RR 0.51 (0.29 to 0.92)	694 per 1000	340 fewer per 1000 (from 56 fewer to 493 fewer)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with parenteral	Risk difference enteral (95% CI)
Adverse events - Operative intervention	384 (8 studies) hospitalisation	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{a,c} due to risk of bias, inconsistency	RR 0.5 (0.27 to 0.92)	411 per 1000	205 fewer per 1000 (from 33 fewer to 300 fewer)
Adverse events - Non-infective pancreatic complications (for example, necrosis, pseudocyst, fistulae)	298 (6 studies) hospitalisation	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b,c} due to risk of bias, inconsistency, imprecision	RR 1.09 (0.53 to 2.24)	214 per 1000	19 more per 1000 (from 101 fewer to 265 more)
Adverse events - Feeding complications (for example, tube displacement, hyperglycaemia, diabetes)	205 (5 studies) hospitalisation	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b,c} due to risk of bias, inconsistency, imprecision	RR 1.03 (0.27 to 3.85)	147 per 1000	4 more per 1000 (from 107 fewer to 419 more)

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias.

(b) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

(c) Downgraded by 1 or 2 increments because of heterogeneity, $I^2 > 50\%$, $p < 0.04$, unexplained by subgroup analysis.

Tabulka P21. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se enterální (gastrické) versus parenterální výživy u akutní pankreatitidy

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with parenteral nutrition	Risk difference with enteral (gastric) (95% CI)
Mortality	48 (1 study) 3 months	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b,c} due to risk of bias, imprecision, indirectness	Peto OR 8.06 (0.16 to 407.6)	0 per 1000	40 more per 1000 (from 70 fewer to 150 more)
Achieving nutrition (25 kcal/kg/day)	50 (1 study) 10 days	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision, indirectness	RR 1.02 (0.68 to 1.52)	654 per 1000	13 more per 1000 (from 209 fewer to 340 more)
Infections - Pancreatic (for example, infected necrosis, abscess)	48 (1 study) 3 months	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision, indirectness	Peto OR 8.06 (0.16 to 407.6)	0 per 1000	40 more per 1000 (from 70 fewer to 150 more)
Infections - Systemic (for example, central-line infection, blood culture)	48 (1 study) 3 months	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision, indirectness	Peto OR 8.43 (0.51 to 139.29)	0 per 1000	90 more per 1000 (from 50 fewer to 220 more)
Serious adverse events - Multiple or single organ failure	48 (1 study) 3 months	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision, indirectness	RR 1.09 (0.17 to 7.1)	80 per 1000	7 more per 1000 (from 66 fewer to 488 more)
Adverse events - General (for example, pleural effusion)	48 (1 study) 3 months	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision, indirectness	RR 1.86 (0.89 to 3.91)	280 per 1000	241 more per 1000 (from 31 fewer to 815 more)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with parenteral nutrition	Risk difference with enteral (gastric) (95% CI)
Adverse events - Non-infective pancreatic complications (for example, necrosis, pseudocyst, fistulae)	48 (1 study) 3 months	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision, indirectness	RR 2.45 (0.87 to 6.87)	160 per 1000	232 more per 1000 (from 21 fewer to 939 more)
Adverse events - Surgical intervention	50 (1 study) 3 months	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision, indirectness	RR 1.08 (0.07 to 16.38)	39 per 1000	3 more per 1000 (from 36 fewer to 592 more)

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias.

(b) Downgraded by 1 increment because the majority of evidence was from an indirect population.

(c) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

Tabulka P22. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se gastrické versus postpylorické (jejunální nebo duodenální) výživy u akutní pankreatitidy

Table 44: Clinical evidence summary: Gastric versus jejunal or duodenal nutrition for acute pancreatitis

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Jejunal or duodenal	Risk difference with gastric (95% CI)
Mortality	157 (3 studies) unclear	⊕⊕⊕⊕ LOW ^a due to imprecision	RR 0.69 (0.37 to 1.29)	286 per 1000	89 fewer per 1000 (from 180 fewer to 83 more)
Length of hospital stay	30 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^a due to		The mean length of hospital stay in the control group was	The mean length of hospital stay in the intervention group was 5.87 days lower

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Jejunal or duodenal	Risk difference with gastric (95% CI)
	unclear	imprecision		29.93 days	(20.98 lower to 9.24 higher)
Achieving nutrition - Tolerating administration of at least 75% of target within 48 h	49 (1 study) 48 h	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.91 (0.65 to 1.27)	773 per 1000	70 fewer per 1000 (from 270 fewer to 209 more)
Achieving nutrition - Tolerating administration of at least 75% of target within 60 h	49 (1 study) 60 h	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.01 (0.74 to 1.36)	773 per 1000	8 more per 1000 (from 201 fewer to 278 more)
Achieving nutrition - Achieving goal nutrient requirement within 3 days	78 (1 study) 3 days	⊕⊕⊕⊕ HIGH	RR 1 (0.95 to 1.05)	1000 per 1000	0 fewer per 1000 (from 50 fewer to 50 more)
Requiring total parenteral nutrition	49 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	Peto OR 0.11 (0 to 5.55)	46 per 1000	40 fewer per 1000 (from 45 fewer to 164 more)
Infections - Pancreatic (for example, infected necrosis, abscess)	108 (2 studies) unclear	⊕⊕⊕⊕ LOW ^a due to imprecision	RR 0.59 (0.21 to 1.67)	171 per 1000	70 fewer per 1000 (from 135 fewer to 115 more)
Infections - Extra-pancreatic	108 (2 studies) unclear	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^a due to imprecision	RR 0.36 (0.12 to 1.05)	164 per 1000	105 fewer per 1000 (from 144 fewer to 8 more)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Jejunal or duodenal	Risk difference with gastric (95% CI)
Infections - Systemic (for example, central-line infection, blood culture)	108 (2 studies) unclear	⊕⊕⊕⊖ LOW ^a due to imprecision	RR 0.97 (0.46 to 2.05)	187 per 1000	6 fewer per 1000 (from 101 fewer to 196 more)
Serious complications requiring tube removal	30 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Not estimable ^c	No events	No events
Adverse events - Tube displacement Eatock 2005, Kumar 2006	79 (2 studies) unclear	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.84 (0.13 to 5.68)	58 per 1000	9 fewer per 1000 (from 50 fewer to 271 more)
Adverse events - Surgical intervention	108 (2 studies) unclear	⊕⊕⊕⊖ LOW ^a due to imprecision	RR 1.19 (0.34 to 4.17)	97 per 1000	18 more per 1000 (from 64 fewer to 307 more)

1 Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.
2 Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias
3 Could not be calculated as there were no events in the intervention or comparison group

(a) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

(b) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias.

(c) Could not be calculated as there were no events in the intervention or comparison group.

Tabulka P23. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se časně versus pozdní perorální diety

Table 45: Clinical evidence summary: Early oral 're-feeding' versus conventional (delayed) oral 're-feeding' for acute pancreatitis

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with conventional oral 're-feeding'	Risk difference with early oral 're-feeding' (95% CI)
Length of hospital stay	138 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision		The mean length of hospital stay in the control group was 15.7 days	The mean length of hospital stay in the intervention group was 2 days lower (3.94 to 0.06 lower)
Requiring parenteral nutrition	138 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^a due to risk of bias	RR 1 (0.94 to 1.06)	972 per 1000	0 fewer per 1000 (from 58 fewer to 58 more)
Adverse events (abdominal pain relapse)	138 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.74 (0.3 to 1.84)	141 per 1000	37 fewer per 1000 (from 99 fewer to 118 more)

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias.

(b) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

Tabulka P24. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se časně enterální výživy versus enterální výživy ordinované podle klinického stavu u akutní pankreatitidy

Table 46: Clinical evidence summary: Early enteral nutrition versus on-demand enteral nutrition for acute pancreatitis

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with on-demand enteral feeding	Risk difference with early enteral nutrition (95% CI)
Mortality	205 (1 study) 6 months	⊕⊕⊕⊖ LOW ^a due to imprecision	RR 1.62 (0.65 to 4.01)	67 per 1000	42 more per 1000 (from 24 fewer to 203 more)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with on-demand enteral feeding	Risk difference with early enteral nutrition (95% CI)
Requiring parenteral nutrition	204 (1 study) 6 months	⊕⊕⊕⊖ LOW ^a due to imprecision	RR 0.51 (0.18 to 1.44)	97 per 1000	48 fewer per 1000 (from 80 fewer to 43 more)
Infection - Pancreatic (for example, infected necrosis, abscess)	205 (1 study) 6 months	⊕⊕⊕⊖ LOW ^a due to imprecision	RR 0.62 (0.28 to 1.35)	144 per 1000	55 fewer per 1000 (from 104 fewer to 50 more)
Infection - Extra-pancreatic (for example, UTI, pneumonia)	205 (1 study) 6 months	⊕⊕⊕⊖ LOW ^a due to imprecision	RR 0.95 (0.46 to 1.98)	125 per 1000	6 fewer per 1000 (from 67 fewer to 123 more)
Infection - Systemic (for example, central-line infection, blood culture)	205 (1 study) 6 months	⊕⊕⊕⊖ LOW ^a due to imprecision	RR 0.97 (0.53 to 1.78)	173 per 1000	5 fewer per 1000 (from 81 fewer to 135 more)
Serious adverse events - Necrosis	208 (1 study) 6 months	⊕⊕⊕⊕ HIGH	RR 0.98 (0.8 to 1.22)	625 per 1000	12 fewer per 1000 (from 125 fewer to 138 more)
Serious adverse events - Multiple or single organ failure	140 (1 study) 6 months	⊕⊕⊕⊖ LOW ^a due to imprecision	RR 0.97 (0.7 to 1.35)	507 per 1000	15 fewer per 1000 (from 152 fewer to 177 more)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with on-demand enteral feeding	Risk difference with early enteral nutrition (95% CI)
Adverse events - Tube displacement	131 (1 study) 6 months	⊕⊕⊕⊖ LOW ^a due to imprecision	RR 0.88 (0.55 to 1.4)	438 per 1000	53 fewer per 1000 (from 197 fewer to 175 more)

(a) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

Tabulka P25. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se časné versus pozdní enterální výživy u akutní pankreatitidy

Table 47: Clinical evidence summary: Early versus delayed enteral nutrition for acute pancreatitis (Observational data)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with delayed enteral feeding	Risk difference with early enteral nutrition (95% CI)
Mortality - adjusted Early = within 24 h of admission	95 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	OR 0.46 (0.11 to 1.92)	146 per 1000	73 fewer per 1000 (from 127 fewer to 101 more)
Mortality Early = within 3 days of hospital admission	87 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	Peto OR 0.19 (0 to 10.22)	19 per 1000	15 fewer per 1000 (from 19 fewer to 146 more)
Mortality Early = within 48 h of admission	197 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^a due to risk of bias	OR 0.13 (0.03 to 0.49)	90 per 1000	77 fewer per 1000 (from 44 fewer to 87 fewer)
Additional parenteral nutrition Early = within 48 h of admission	197 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.4 (0.15 to 1.07)	130 per 1000	78 fewer per 1000 (from 110 fewer to 9 more)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with delayed enteral feeding	Risk difference with early enteral nutrition (95% CI)
Infections - Infected pancreatic necrosis - adjusted Early = within 24 h of admission	95 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	OR 0.66 (0.22 to 1.95)	188 per 1000	55 fewer per 1000 (from 139 fewer to 123 more)
Infections - Infected pancreatic necrosis or infected fluid collection - adjusted Early = within 48 h of admission	197 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	OR 0.24 (0.07 to 0.86)	Not estimable ^c	Not estimable ^c
Infections - Pancreatic infections Early = within 3 days of hospital admission	87 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.25 (0.03 to 1.97)	115 per 1000	87 fewer per 1000 (from 112 fewer to 112 more)
Infections - Extra-pancreatic infections Early = within 48 h of admission	197 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.69 (0.46 to 1.04)	390 per 1000	121 fewer per 1000 (from 211 fewer to 16 more)
Infections - Systemic infections Early = within 48 h of admission	197 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.52 (0.1 to 2.75)	40 per 1000	19 fewer per 1000 (from 36 fewer to 70 more)
Infections - Extra-pancreatic or systemic infections Early = within 3 days of hospital admission	87 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.2 (0.05 to 0.81)	289 per 1000	231 fewer per 1000 (from 55 fewer to 274 fewer)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with delayed enteral feeding	Risk difference with early enteral nutrition (95% CI)
Serious adverse events - Organ failure - adjusted Early = within 24 h of admission	95 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	OR 0.51 (0.22 to 1.18)	500 per 1000	162 fewer per 1000 (from 320 fewer to 41 more)
Serious adverse events -Multi-organ failure Early = within 48 h of admission	197 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.58 (0.27 to 1.25)	160 per 1000	67 fewer per 1000 (from 117 fewer to 40 more)
Adverse events - Pancreatic complications (necrosis, pseudocyst, ascites, hemorrhage, fistula) Early = within 3 days of hospital admission	87 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^a due to risk of bias	RR 0.92 (0.81 to 1.05)	962 per 1000	77 fewer per 1000 (from 183 fewer to 48 more)
Adverse events - Pancreatic complications (necrosis, pseudocyst, ascites, hemorrhage, fistula) Early = within 48 h of admission	197 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.76 (0.64 to 0.89)	860 per 1000	206 fewer per 1000 (from 95 fewer to 310 fewer)
Adverse events - Operative intervention Early = within 3 days of hospital admission	87 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.27 (0.06 to 1.15)	212 per 1000	155 fewer per 1000 (from 199 fewer to 32 more)
Adverse events - Operative intervention Early = within 48 h of admission	197 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.66 (0.27 to 1.62)	110 per 1000	37 fewer per 1000 (from 80 fewer to 68 more)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with delayed enteral feeding	Risk difference with early enteral nutrition (95% CI)
Adverse events - Feeding complications (abnormal glucose metabolism) Early = within 3 days of hospital admission	87 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.05 (0.75 to 1.48)	596 per 1000	30 more per 1000 (from 149 fewer to 286 more)

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias.

(b) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

(c) Absolute risk could not be estimated as only the adjusted odds ratio was reported.

Tabulka P26. Zahnuté studie týkající se ekonomických závěrů

Table 48: Health economic evidence profile: enteral versus parenteral nutrition

Study	Applicability	Limitations	Other comments	Incremental cost ^(c)	Incremental effects	Cost effectiveness	Uncertainty
Louie 2005 ⁵² (Canada)	Partially applicable ^(a)	Potentially serious limitations ^(b)	- Cost-consequences analysis (within RCT economic evaluation, n=28) - Outcomes: morbidity secondary to pancreatitis (infected fluid collection), morbidity secondary to nutritional practices (infected central line) and dislodged or removal of nasogastric tube.	–£633 (enteral nutrition is cheaper)	<u>Infected fluid collections</u> –0.12 infections per person (favours enteral) <u>Infected central lines</u> –0.11 infections per person (favours enteral)	Enteral nutrition was dominant for these 2 outcomes	Enteral costs were explored, and it was suggested that these could be lowered by improved clinical protocols. However no sensitivity analysis was conducted on any important parameters.

Abbreviations: ICER: incremental cost-effectiveness ratio; QALY: quality-adjusted life years; RCT: randomised controlled trial

(a) Canadian health service perspective; outcomes were not valued using QALYs.

(b) Data taken from a single study of 28 patients; currency and cost year not stated, costs taken from the Canadian health system; sensitivity analysis not undertaken.

(c) Results assumed to be in 2004 Canadian dollars, presented as 2004 UK pounds, converted using 2004 purchasing power parities⁵¹

Klinická otázka 6

Zdroj: NICE

Tabulka P27. Zahrnuté studie

Table 50: Summary of studies included in the review

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Van Santvoort 2010 ¹⁰⁸ (Besselink 2006 ¹⁶)	Intervention: Minimally invasive surgery - Percutaneous. The first step in the step-up approach was percutaneous or endoscopic transgastric drainage. 92% underwent retroperitoneal percutaneous drainage, 2% underwent transabdominal percutaneous drainage and 5% underwent endoscopic transgastric drainage. If there was no clinical improvement after 72 hours and if the position of the drain was inadequate or other fluid collections could be drained, a second drainage procedure was performed. If this was not possible, or if there was no clinical improvement after an	Adults admitted to hospital with acute pancreatitis with infected or suspected infected necrosis. (n=88) Mean (SD) age: Percutaneous group: 57.6 (2.1) years Open group: 57.4 (2) years The	• Mortality (during admission) • Length of stay (during admission) • Number of procedures (during admission) • Complications (during admission) • Pancreatic function (during admission)	Randomised controlled trial Postoperative management included the following: Continuous postoperative lavage with normal saline or peritoneal dialysis fluid was started. On the third postoperative day, the

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
	additional 72 hours, the second step, video -assisted retroperitoneal debridement with postoperative lavage was performed. (n=43) Comparator: Open surgery. Laparotomy through a bilateral subcostal incision. After blunt removal of all necrotic tissue, 2 large-bore drains for post-operative lavage were inserted, and the abdomen was closed. (n=45)	Netherlands		lavage amounted to at least 10 L per 24 hours. CECT was performed 1 week after every drain placement and surgical intervention. Catheters were removed if collapse of the cavity was shown through CECT.

Besselink 2006 ¹⁵	Intervention 1: Open surgery. Open abdomen strategy (OAS): the abdomen was left open following the first laparotomy for debridement; planned relaparotomy or relaparotomy on demand were both possible after the first laparotomy. (n=23) Intervention 2: Open surgery. Continuous postoperative lavage (CPL): rinsing of the necrosectomy areas after debridement for infected pancreatic necrosis (IPN), followed by closure of the abdomen and continuous postoperative local or locoregional lavage with liberal amounts of fluids. (n=53)	Adults admitted to hospital with acute pancreatitis with infected or suspected infected necrosis. (n=106) Median (range) age: 59 (20-81) years The Netherlands	• Mortality (time-point unclear) • Length of stay (time-point unclear) • Number of procedures (time-point unclear) • Complications (time-point unclear)	Non-randomised study No confounders accounted for Concurrent care not reported. Data for the open surgery groups has been considered together as
------------------------------	--	---	--	--

	Intervention 3: Minimally invasive procedures (MIP): open or videoscopically assisted retroperitoneal debridement, followed by closure of the abdomen and continuous local or locoregional lavage with liberal amounts of fluids. The preferred route was straight into the retroperitoneum through a small left-sided lumbar incision. If this was not possible, an anterior transabdominal laparoscopic approach was used. (n=18) Intervention 4: Open surgery. Laparotomy with primary abdominal closure (PAC): laparotomy and blunt debridement of necrotic tissue, followed by abdominal closure with			comparator group.
--	--	--	--	-------------------

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
	no postoperative lavage system in place. (n=12)			

Garg 2010 ⁴¹	Intervention: Combination of interventions, step-up approach. Primary conservative medical treatment: aggressive medical management that included combination antibiotics, organ support, intensive nutritional support and percutaneous drainage if required (for IPN that had become organised and walled off, under US or CT guidance). If clinical improvement was noted, the patient was continued on conservative treatment and antibiotics were given for 4 weeks. If no improvement, the patient was subjected to surgery. (n=50)	Adults admitted to hospital with acute pancreatitis with infected or suspected infected necrosis. (n=80) Mean age: not stated India	• Length of stay in hospital (during admission)	Non-randomised study No confounders accounted for Concurrent care not reported.
	Comparator: Open surgery. Open surgical necrosectomy, lavage and drainage. Initial surgical treatment included debridement (necrosectomy) and if required (for example, intraoperative bleeding necessitating packing or inadequate necrosectomy), planned re-explorations after 48 hours. When intraoperative assessment was considered satisfactory regarding hemostasis/necrosectomy, the abdomen was closed, multiple drains were placed, and perioperative lavage was carried out. (n=30)			

Gluck 2012 ⁴²	Intervention: Minimally invasive procedure - endoscopic. CT-guided percutaneous drains were placed, but only 10 mL of fluid was aspirated. The patient was then rapidly transferred to a fluoroscopically equipped endoscopy suite at which time the WOPN was accessed either transgastrically or transduodenally. Endoscopic ultrasound was used if there was an inconclusive luminal bulge. (n=50) Comparator: Percutaneous drainage. Symptomatic SAP patients had percutaneous drainage catheters placed into areas of WOPN. (n=52)	Adults admitted to hospital with acute pancreatitis with infected or suspected infected necrosis. (n=102) Mean (SD) age: endoscopic: 55.9 years percutaneous: 53.5 years USA	• Mortality (during admission) • Length of stay (during admission) • Complications (during admission)	Non-randomised study No confounders accounted for All patients received culture directed antibiotics, and all patients were managed by critical care specialists or hospitalists.
He 2017 ⁴⁸	Intervention: Minimally invasive	Adults admitted	• Mortality (1	Non-

	procedure – endoscopic step-up approach. Initial session of endoscopic transluminal drainage consisted of an EUS-guided puncture and placement of 2 double-pigtail plastic stents and a nasocystic catheter in the necrotic collection. If a patient did not have clinical improvement or changes in pancreatic necrosis after 3-5 days, the patient proceeded to endoscopic transluminal necrosectomy (ETN). Patients with clinical improvement would be observed to see if symptoms would appear again or the necrotic cavity hadn't decreased after 2 weeks, in which case they would also receive ETN. (n=13) Comparator: Minimally invasive	or transferred to hospital with suspected infected pancreatic necrosis (n=26) Median (IQR) age: endoscopic group: 48 (27-55) years percutaneous group 48 (43-59) years China	year) • Length of stay (hospital and CCU; during admission) • Complications (upper gastrointestinal bleeding, intra-abdominal bleeding requiring intervention, enterocutaneous fistula or perforation, pancreatic fistula, new-onset organ	randomised study No confounders accounted for All patients received enteral nutrition, and an oral diet was restored if oral feeding was tolerated. If the required caloric intake would not be reached, the patient would
--	--	---	--	---

	procedure – percutaneous step-up approach to open surgery. Percutaneous drainage consisted of CT or ultrasound-guided placement of 12-16 Fr catheters in the pancreatic or peripancreatic collection using the Seldinger technique. Drains were flushed with 0.9% saline solution every 8 hours. Clinical improvement was observed 3-5 days after the procedure. If there is no clinical improvement or changes in pancreatic necrosis, 1 or more catheters were changed to double-catheterisation cannulas. Open surgical debridement of necrotic tissue with placement of 2 large bore drains for post-operative lavage was performed if necessary. (n=13)		failure, multiple organ failure) (1 year)	receive additional parenteral nutrition. All patients received intravenous antibiotics which were stopped if there was clinical improvement
--	---	--	--	---

Kumar 2014⁶⁰	Intervention 1: Minimally invasive surgery - Endoscopic. All procedures were performed by a single endoscopist using a standardised technique. Linear endoscopic ultrasound was employed to localise the site of WOPN entry and avoid vascular injury. Walled off pancreatic necrosis contents were aspirated and sent for Gram stain and culture. (n=12) Comparator: Combination of intervention techniques - Step-up approach. With the use of cross-	Adults admitted to hospital with acute pancreatitis with infected or suspected infected necrosis. (n=24) Mean (SD) age: endoscopic: 58.9 (3.9) years step-up: 53.3 (3) years	• Mortality (during admission) • Length of stay (during admission) • Complications (during admission) • Number of procedures (during admission) • Pancreatic function	Non-randomised study Matched cohorts for collection size and Charlson comorbidity index
--------------------------------	---	--	---	---

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
	sectional imaging to avoid injury to vasculature and organs, a percutaneous needle was placed into the necrotic collection. Fluid was aspirated and sent for Gram stain and culture. The collection was followed with repeat cross-sectional imaging. If the collection size was no longer decreasing with irrigation, the drains were repositioned or additional drains were placed at the discretion of the radiologist. Those patients with lack of response to drainage or with clinical signs or symptoms of infection or abdominal pain were taken to surgery at the discretion of the surgical team. Surgical technique was at the discretion of the attending surgeon and included both open and minimally invasive approaches. (n=12)	USA	(during admission)	
Pupelis 2015 ⁸⁶	Intervention: Minimally invasive procedure. Ultrasound-guided percutaneous acute necrotic collections (ANC) drainage was performed under local anaesthesia. Ultrasound-guided surgery included a provision of intraoperative ultrasound and ultrasound-guided minimally invasive interventions. The main intraoperative ultrasound steps were as follows: stereotypical diagnostics ensuring the recognition of anatomical structures and its relation to ANC and necrotic tissue; intraoperative navigation - precise definition of the surgical access; intraoperative monitoring - ultrasonography in real time during the surgical manipulation in reaching deep collections through the avascular zone; controlled drain provision; precise definition of necroses and assistance in focused necrosectomy. (n=31)	Adults admitted to hospital with acute pancreatitis with infected or suspected infected necrosis. (n=70) Median (IQR) age: Minimally-invasive: 52 (46-64) years Open: 47 (41-62) years Latvia	• Mortality (during admission) • Length of stay (during admission) • Number of procedures (during admission) • Complications (during admission)	Non-randomised study No confounders accounted for All patients received conservative treatment during the early phase of the disease.

	Comparator: Open surgery. Conventional open necrosectomy was performed using the longitudinal midline or bilateral subcostal trans-peritoneal approach, adhering to the semi-opened or closed drainage principles. The laparotomy was executed providing examination of the abdominal cavity, peripancreatic			
--	--	--	--	--

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
	and paracolic spaces and providing proper necrosectomy using blunt finger dissection combined with a suction and drainage. Once the necrosectomy was finished, 2 large bore drains for postoperative lavage were inserted, and the abdomen was closed in cases when completeness of necrosectomy was achieved. (n=39)			

Rasch 2016 ⁸⁸	Intervention: Combination of interventions, step-up approach. 190/220 patients were treated according to a step-up approach. (n=190) Comparator: Open surgery. Primary open surgical necrosectomy was performed in 30/220. 36/190 patients in the step-up group needed open surgical intervention later in the course of disease. (n=30)	Adults admitted to hospital with acute pancreatitis with infected or suspected infected necrosis. (n=220) Age range: 18-88 Germany	• Mortality (during admission or within 4 weeks of discharge) • Length of stay (during admission) • Complications (during admission) • Pancreatic function (during admission)	Non-randomised study No confounders accounted for Concurrent care not reported.
--------------------------	--	---	--	--

Szeliga 2014 ¹⁰²	Intervention 1: Combination of interventions. Type 1: laparotomy plus necrosectomy plus passive drainage (scheduled repeated laparotomies) plus targeted antibiotic therapy. (n=7) Intervention 2: Combination of interventions. Type 2: laparotomy plus necrosectomy plus active drainage plus targeted antibiotic therapy. (n=5) Intervention 3: Combination of interventions. Type 3: video-assisted retroperitoneal debridement. For patients in whom an attempt of percutaneous drainage to collect fluid or foci of pancreatic necrosis had been made, but no satisfactory	Adults admitted to hospital with acute pancreatitis with infected or suspected infected necrosis. (n=34) Mean (range) age: 52 (28-78) years Poland	• Mortality (perioperative) • Length of stay (during admission) • Complications (perioperative)	Non-randomised study No confounders accounted for Concurrent care not reported.
	clinical outcomes were observed after such a procedure. Approx. 5-cm incision in the left lumbar area was made at the site of a drain to be introduced, or after determination during an ultrasound examination so that it would not interfere with significant anatomical structures (for example, large vessels) and would be			

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
	at the lowest distance in relation to the target space indicated for drainage. After integuments were dissected, the peri-pancreatic space was reached bluntly, most frequently with a finger and under ultrasound supervision, so to achieve free flow of infected, necrotic tissues. Then a laparoscopic camera was introduced and under video supervision necrotic tissues were flushed out using a suction-flushing device. No attempt was undertaken to remove fragments of necrotic pancreas that were not demarcated; they were left for subsequently placed active flushing gravitational drainage covering the bed after necrosectomy. (n=12)			
	Intervention 4: Percutaneous drainage. Type 4: Percutaneous drainage (12 to 20 F drains) of necrotic and suppurative cisterns from the pancreatic area. (n=10)			

Van Brunschot 2017 (B) ¹⁰⁷	Intervention: Minimally invasive procedure – endoscopic step-up approach. Endoscopic ultrasound-guided transluminal (transgastric or transduodenal) drainage with placement of 2 double-pigtail stents and 1 nasocystic catheter. If drainage alone did not lead to considerable clinical improvement endoscopic transluminal necrosectomy was performed. (n=51) Comparator: Minimally invasive procedure – percutaneous step-up approach to video-assisted retroperitoneal debridement. Radiological CT-guided or ultrasound-guided percutaneous catheter drainage, preferably through the left retroperitoneum with the catheter as guidance for video-assisted retroperitoneal debridement (VARD) if needed. If drainage was not successful a VARD	Adults with acute pancreatitis and a high suspicion or evidence of infected necrosis with an indication for invasive intervention and for whom both the endoscopic and surgical step-up approach were deemed feasible. (n=98) Mean (SD) age: Endoscopic: 63 (14) years Surgical: 60 (11) years	• Mortality (6 months) • Complications (6 months) • Pancreatic function (6 months) • Length of hospital stay (6 months) • Number of procedures (6 months)	Randomised controlled trial Additional endoscopic/percutaneous drainage and endoscopic or surgical necrosectomies were allowed
	procedure was performed. (n=47)	The Netherlands		
Van Brunschot 2017 (A) ¹⁰⁶	Intervention: Minimally invasive procedure – endoscopic. Endoscopic pancreatic necrosectomy following endoscopic ultrasound-guided	Adults undergoing surgical necrosectomy	• Mortality (during admission)	Non-randomised study - individual

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
	transgastric or transduodenal drainage of the pancreatic necrotic cavity. Usually, the drainage canal is created using electrocautery and balloon dilation. For endoscopic necrosectomy, further balloon dilation is needed in order to allow entrance of necrosectomy instruments (for example, snares, baskets, grasping forceps). (n=127) Intervention: Minimally invasive procedure. Minimally invasive surgical pancreatic necrosectomy is usually preceded by radiologic catheter drainage, the drain being preferably placed in the left retroperitoneum. A small incision close to the drain entrance allows the surgeon to follow the drain tract into the necrotic cavity. Subsequent	or endoscopic necrosectomy for pancreatic and/or peripancreatic necrosis. (n=1485; 924 in infected necrosis subgroup) Mean (SD) age: Minimally invasive: 45 (11); open (MI matched): 46 (14); endoscopic: 41 (14); open (endoscopic matched): 42		patient data meta-analysis using propensity matching Unclear if literature search was adequate; none of the other studies included in this report were identified
	pancreatic necrosectomy can be performed under direct vision or videoscopic guidance using basic surgical instruments. (n=335) Comparator: Open surgery. Pancreatic necrosectomy performed through a bilateral subcostal incision with blunt and/or surgical removal of necrotic tissue. (n=462) All groups: Postprocedural lavage and re-necrosectomy was performed at the treating physician's discretion.	(10) years Brazil, Canada, Germany, Hungary, India, Netherlands, United Kingdom, USA		

Van Santvoort 2007 ¹⁰⁹	Intervention: Percutaneous drainage. As the first step, a 12F to 14F percutaneous drain is placed in the collection through the left retroperitoneum. If drainage does not lead to clinical improvement (combined normalisation of body temperature and decreased WBC count and CRP level) within the next days, the patient is operated on. (n=15) Comparator: Open surgery. Open necrosectomy. After a bilateral subcostal or median incision, the lesser sac is entered through the gastrocolic omentum. Blunt debridement of all necrotic tissue is performed. Two double-lumen catheters are inserted through	Adults admitted to hospital with acute pancreatitis with infected or suspected infected necrosis. (n=30) Median (range) age: Percutaneous: 52 (34-66) years Open: 53 (39-75) years The Netherlands	• Mortality (during admission) • Length of stay (during admission) • Number of procedures (during admission) • Complications (during admission)	Non-randomised study Matched for organ failure prior to necrosectomy, infection of pancreatic or peripancreatic necrosis, timing of surgery, age, and CTSI score. Concurrent care not
-----------------------------------	--	---	--	--

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
	separate incisions and positioned in the retroperitoneal space. Six patients received pre-operative PCD. (n=15)			reported.

Tabulka P28. Další studie, které nebylo možné zahrnout do meta-analýzy

Table 51: Data not suitable for meta-analysis

Study	Intervention versus Comparison	Outcome	Intervention results	Intervention group (n)	Comparison results	Comparison group (n)	Risk of bias
Van Santvoort 2010 ¹⁰⁸ (Besselink 2006 ¹⁶)	Minimally invasive procedure versus open surgery	Length of stay in hospital	Median (Range): 50 (1–287)	43	Median (Range): 60 (1–247)	45	High
Van Santvoort 2010 ¹⁰⁸ (Besselink 2006 ¹⁶)	Minimally invasive procedure versus open surgery	Length of stay in CCU	Median (Range): 9 (0–281)	43	Median (Range): 11 (0–111)	45	High
Besselink 2006 ¹⁵	Minimally invasive procedure versus open surgery	Postoperative length of stay (in hospital)	Median (Range): 35 (18–162)	18	Median (Range): 13 (1–62)	12	Very high
Besselink 2006 ¹⁵	Minimally invasive procedure versus open surgery	Postoperative length of stay (in hospital)	Median (Range): 35 (18–162)	18	Median (Range): 87 (8–236)	53	Very high
Besselink 2006 ¹⁵	Minimally invasive procedure versus open surgery	Postoperative length of stay (in hospital)	Median (Range): 35 (18–162)	18	Median (Range): 70 (45–139)	23	Very high
Besselink 2006 ¹⁵	Minimally invasive procedure versus open surgery	Postoperative length of stay (in CCU)	Median (Range): 2 (0–83)	18	Median (Range): 2 (0–17)	12	Very high
Besselink 2006 ¹⁵	Minimally invasive procedure versus open surgery	Postoperative length of stay (in CCU)	Median (Range): 2 (0–83)	18	Median (Range): 10 (0–206)	53	Very high

Besselink 2006 ¹⁵	Minimally invasive procedure versus open surgery	Postoperative length of stay (in CCU)	Median (Range): 2 (0–83)	18	Median (Range): 16 (0–68)	23	Very high
Garg 2010 ⁴¹	Step-up approach versus open surgery	Length of stay in hospital	Median (Range): 26.5 (2–80)	50	Median (Range): 32 (6–90)	30	Very high

Study	Intervention versus Comparison	Outcome	Intervention results	Intervention group (n)	Comparison results	Comparison group (n)	Risk of bias
Pupelis 2015 ⁸⁶	Minimally invasive procedure versus open surgery	Length of stay in hospital	Median (IQR): 61 (53–71)	31	Median (IQR): 68 (48–97)	39	Very high
Pupelis 2015 ⁸⁶	Minimally invasive procedure versus open surgery	Length of stay in CCU	Median (IQR): 12.5 (8–29)	31	Median (IQR): 29 (18–37)	39	Very high
Rasch 2016 ⁸⁸	Step-up approach versus open surgery	Length of stay in hospital	Median (Range): 42 (16–367)	190	Median (Range): 74 (21–239)	30	Very high
Szeliga 2014 ¹⁰²	Minimally invasive procedure versus open surgery	Length of stay in hospital	Mean: 41	10	Mean: 145	7	Very high
Szeliga 2014 ¹⁰²	Minimally invasive procedure versus open surgery	Length of stay in hospital	Mean: 41	10	Mean: 85	5	Very high
Szeliga 2014 ¹⁰²	Combination approach versus minimally invasive procedure	Length of stay in hospital	Mean: 66	12	Mean: 41	10	Very high
Van Brunschot 2017 (B) ¹⁰⁷ - RCT	Endoscopic step-up versus percutaneous drainage with step-up to minimally invasive surgery	Number of drainage procedures	Median (IQR): 3 (2–6)	51	Median (IQR): 4 (2–6)	47	Low
Van Brunschot 2017 (B) ¹⁰⁷ - RCT	Endoscopic step-up versus percutaneous drainage with step-up to minimally invasive surgery	Length of stay in hospital	Median (IQR): 35 (19–85)	51	Median (IQR): 65 (40–90)	47	Low
Van Santvoort 2007 ¹⁰⁹	Minimally invasive procedure versus open surgery	Postoperative length of stay (in hospital)	Median (Range): 57 (18–162)	15	Median (Range): 54 (20–150)	15	Very high

Tabulka P29. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Minimálně invazivní výkony (perkutánní nebo endoskopická transgastrická drenáž) versus otevřená chirurgie

Table 52: Clinical evidence summary: Minimally invasive surgery compared with open surgery (Randomised controlled trial)

Outcomes	No of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Open surgery	Risk difference with Minimally invasive surgery (95% CI)
Mortality	88 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊖ LOW ^a due to imprecision	RR 1.2 (0.47 to 3.01)	156 per 1000	31 more per 1000 (from 82 fewer to 313 more)
Complications (Enterocutaneous fistula or perforation of a visceral organ requiring intervention)	88 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊖ LOW ^a due to imprecision	RR 0.63 (0.25 to 1.58)	222 per 1000	82 fewer per 1000 (from 167 fewer to 129 more)
Complications (Intra-abdominal bleeding)	88 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊖ LOW ^a due to imprecision	RR 0.73 (0.31 to 1.75)	222 per 1000	60 fewer per 1000 (from 153 fewer to 167 more)
Complications (Multiple organ failure)	88 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ HIGH	RR 0.29 (0.12 to 0.71)	400 per 1000	284 fewer per 1000 (from 116 fewer to 352 fewer)
Complications (Multiple systemic complications)	88 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^a due to imprecision	RR 0.35 (0.01 to 8.33)	22 per 1000	14 fewer per 1000 (from 22 fewer to 163 more)
Complications (New-onset multiple organ failure)	88 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ HIGH	RR 0.28 (0.11 to 0.67)	422 per 1000	304 fewer per 1000 (from 139 fewer to 376 fewer)

Pancreatic function (New-onset diabetes)	88 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^a due to imprecision	RR 0.43 (0.2 to 0.93)	378 per 1000	215 fewer per 1000 (from 26 fewer to 302 fewer)
--	--	--	-----------------------------	-----------------	--

Outcomes	No of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Open surgery	Risk difference with Minimally invasive surgery (95% CI)
Pancreatic function (Use of pancreatic enzymes)	88 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ HIGH	RR 0.21 (0.07 to 0.67)	333 per 1000	263 fewer per 1000 (from 110 fewer to 310 fewer)

(a) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

Tabulka P30. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Miniinvazivní výkony (endoskopické) versus otevřená chirurgie

Table 53: Clinical evidence summary: Minimally invasive surgery (endoscopic) compared with open surgery

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Open surgery	Risk difference with Minimally invasive surgery versus open surgery (95% CI)
Mortality	254 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^a due to risk of bias	RR 0.32 (0.18 to 0.58)	268 per 1000	182 fewer per 1000 (from 112 fewer to 220 fewer) ^b

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias

(b) Absolute risk not adjusted for paired data

Tabulka P31. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Endoskopická step-up strategie versus perkutánní drenáž s možnou progresí do otevřené chirurgie

Table 54: Clinical evidence summary: Endoscopic step-up compared with percutaneous drainage, with step-up to open surgery

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Control	Risk difference with Endoscopic versus percutaneous (95% CI)
Mortality	24 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.18 (0.3 to 4.72)	231 per 1000	42 more per 1000 (from 162 fewer to 858 more)
Length of stay (hospital)	24 (1 study) during	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of		The mean length of stay (hospital) in the control groups was	The mean length of stay (hospital) in the intervention groups was 26 lower

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Control	Risk difference with Endoscopic versus percutaneous (95% CI)
Length of stay (CCU)	admission	bias, imprecision		66 days	(50.96 to 1.04 lower)
	24 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision		The mean length of stay (CCU) in the control groups was 25 days	The mean length of stay (CCU) in the intervention groups was 8 lower (20.44 lower to 4.44 higher)
Complications (new-onset organ failure)	24 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.18 (0.2 to 7.06)	154 per 1000	28 more per 1000 (from 123 fewer to 932 more)
Complications (multiple organ failure)	24 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	Peto OR 8.86 (0.17 to 452.79)	0 per 1000	91 more per 1000 (from 120 fewer to 302 more) ^c
Complications (upper gastrointestinal bleeding)	24 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^b due to risk of bias, imprecision	Peto OR 8.86 (0.17 to 452.79)	0 per 1000	91 more per 1000 (from 120 fewer to 302 more) ^c
Complications (intra-abdominal bleeding requiring intervention)	24 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.59 (0.06 to 5.68)	154 per 1000	63 fewer per 1000 (from 145 fewer to 720 more)
Complications (enterocutaneous fistula or perforation)	24 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.24 (0.03 to 1.73)	385 per 1000	292 fewer per 1000 (from 373 fewer to 281 more)
Complications (Pancreatic fistula)	24 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	Peto OR 0.16 (0 to 8.06)	77 per 1000	64 fewer per 1000 (from 77 fewer to 325 more)

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias

(b) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

(c) Risk difference calculated in Review Manager

Tabulka P32. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Endoskopická versus miniinvazivní chirurgická step-up strategie

Table 55: Clinical evidence summary: Endoscopic step-up compared with minimally-invasive surgical step-up approach

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Control	Risk difference with Endoscopic step-up versus surgical step-up (95% CI)
Mortality	98 (1 study) 6 months	⊕⊕⊕⊕ LOW ^a due to imprecision	RR 1.38 (0.53 to 3.59)	128 per 1000	49 more per 1000 (from 60 fewer to 332 more)
Length of hospital stay	98 (1 study) 6 months	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^a due to imprecision		Mean 69 days	The mean length of hospital stay in the intervention groups was 16 days lower (32.86 lower to 0.86 higher)
Complications - Bleeding requiring reintervention	98 (1 study) 6 months	⊕⊕⊕⊕ LOW ^a due to imprecision	RR 1.01 (0.47 to 2.17)	213 per 1000	2 more per 1000 (from 113 fewer to 249 more)
Complications – New-onset multiple organ failure	98 (1 study) 6 months	⊕⊕⊕⊕ LOW ^a due to imprecision	RR 0.31 (0.07 to 1.45)	128 per 1000	88 fewer per 1000 (from 119 fewer to 58 more)
Complications – New-onset single organ failure	98 (1 study) 6 months	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^a due to imprecision	RR 0.5 (0.22 to 1.14)	277 per 1000	139 fewer per 1000 (from 216 fewer to 39 more)
Complications - Pancreatic fistula	83 (1 study) 6 months	⊕⊕⊕⊕ HIGH	RR 0.15 (0.04 to 0.62)	317 per 1000	269 fewer per 1000 (from 120 fewer to 304 fewer)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Control	Risk difference with Endoscopic step-up versus surgical step-up (95% CI)
Complications - Perforation of visceral organ or enterocutaneous fistula requiring intervention	98 (1 study) 6 months	⊕⊕⊕⊖ LOW ^a due to imprecision	RR 0.46 (0.15 to 1.43)	170 per 1000	92 fewer per 1000 (from 145 fewer to 73 more)
Pancreatic function - Endocrine insufficiency	83 (1 study) 6 months	⊕⊕⊕⊖ LOW ^a due to imprecision	RR 1.08 (0.49 to 2.39)	220 per 1000	18 more per 1000 (from 112 fewer to 306 more)
Pancreatic function - Exocrine insufficiency	83 (1 study) 6 months	⊕⊕⊕⊖ LOW ^a due to imprecision	RR 1.13 (0.73 to 1.75)	463 per 1000	60 more per 1000 (from 125 fewer to 347 more)

(a) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

Tabulka P33. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Miniinvazivní výkon (kombinovaná endoskopická a perkutánní drenáž – dual modality drainage – DMD) versus perkutánní drenáž

Table 56: Clinical evidence summary: Minimally invasive procedure (dual modality drainage) versus percutaneous drainage

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Percutaneous drainage	Risk difference with Dual modality drainage (95% CI)
Mortality	94 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.61 (0.11 to 3.5)	67 per 1000	26 fewer per 1000 (from 59 fewer to 167 more)
Length of stay in hospital	94 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^a due to risk of bias		The mean length of stay in the control group was 24 days	The mean length of stay in hospital in the intervention groups was 30 lower (43.6 to 16.4 lower)
Complications (Pseudoaneurysm)	94 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^a due to risk of bias	OR 0.11 (0.02 to 0.68)	111 per 1000	98 fewer per 1000 (from 33 fewer to 109 fewer)

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias

(b) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

Tabulka P34. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Minimálně invazivní chirurgický výkon (otevřené nebo videoasistované retroperitoneální debridement) versus otevřená chirurgie (open abdomen s kontinuální laváží nebo laparotomie s primárním uzavřením břišní dutiny)

Table 57: Clinical evidence summary: Minimally invasive surgery (open or videoscopically-assisted retroperitoneal debridement/necrosectomy) versus open surgery (open abdomen strategy, or continuous postoperative lavage, or laparotomy with primary abdominal closure)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Open surgery	Risk difference with Minimally invasive surgery versus open surgery (95% CI)
Mortality	106 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.29 (0.08 to 1.09)	386 per 1000	274 fewer per 1000 (from 355 fewer to 35 more)
Mortality	669 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^a due to risk of bias	RR 0.75 (0.57 to 0.98)	239 per 1000	60 fewer per 1000 (from 5 fewer to 103 fewer) ^c
Complications (Bleeding)	106 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.49 (0.17 to 1.43)	341 per 1000	174 fewer per 1000 (from 283 fewer to 147 more)
Complications (Bowel perforation)	106 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.81 (0.27 to 2.48)	205 per 1000	39 fewer per 1000 (from 149 fewer to 303 more)
Number of procedures (Reintervention)	106 (1 study) unclear	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.92 (0.65 to 1.3)	727 per 1000	58 fewer per 1000 (from 255 fewer to 218 more)

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias

(b) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

(c) Absolute risk not adjusted for paired data

Tabulka P35. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Kombinace intervencí (step-up approach) versus otevřená nekrektomie

Table 58: Clinical evidence summary: Combination of interventions (Step-up approach) versus open surgery (open necrosectomy)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Open surgery	Risk difference with Step-up approach (95% CI)
Mortality	220 (1 study) during admission or within 4 weeks of discharge	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^a due to risk of bias	RR 0.32 (0.16 to 0.61)	333 per 1000	227 fewer per 1000 (from 130 fewer to 280 fewer)
Severe complication (Sepsis, persistent MODS or erosion bleeding)	220 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^a due to risk of bias	RR 0.54 (0.43 to 0.67)	833 per 1000	383 fewer per 1000 (from 275 fewer to 475 fewer)
Pancreatic function (Emergence of type 3c diabetes)	220 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^a due to risk of bias	RR 0.14 (0.06 to 0.32)	333 per 1000	287 fewer per 1000 (from 227 fewer to 313 fewer)

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias

Tabulka P36. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Minimálně invazivní zákrok (fokusovaná otevřená nekrektomie) versus otevřená chirurgie

Table 59: Clinical evidence summary: Minimally invasive surgery (Focused open necrosectomy) versus open surgery (conventional open surgery)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Conventional open necrosectomy	Risk difference with Focused open necrosectomy (95% CI)
Mortality	70 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.5 (0.1 to 2.42)	128 per 1000	64 fewer per 1000 (from 115 fewer to 182 more)
Complications (Intestinal fistulae)	70 (1 study) during	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.68 (0.41 to 6.94)	77 per 1000	52 more per 1000 (from 45 fewer to 457 more)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Conventional open necrosectomy	Risk difference with Focused open necrosectomy (95% CI)
	admission	imprecision			
Complications (Pancreatic fistulae)	70 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.01 (0.29 to 3.43)	128 per 1000	1 more per 1000 (from 91 fewer to 312 more)
Number of repeated procedures (Repeat necrosectomy)	70 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.56 (0.28 to 1.11)	462 per 1000	203 fewer per 1000 (from 332 fewer to 51 more)

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias
(b) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

Tabulka P37. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Perkutánní drenáž versus kombinovaná intervence (laparotomie s nekrektomií a pasivní nebo aktivní drenáží)

Table 60: Clinical evidence summary: Percutaneous drainage versus combination of interventions (laparotomy plus necrosectomy plus active drainage)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Lap plus Nec plus Active drainage	Risk difference with PCD (95% CI)
Mortality	15 (1 study) perioperative	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.5 (0.04 to 6.44)	200 per 1000	100 fewer per 1000 (from 192 fewer to 1000 more)
Complications (Wound infection, haemorrhage at surgical site, pancreatic fistula, intestinal fistula)	15 (1 study) perioperative	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.25 (0.08 to 0.76)	1000 per 1000	750 fewer per 1000 (from 240 fewer to 920 fewer)

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias
(b) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

Table 61: Clinical evidence summary: Percutaneous drainage versus combination of interventions (laparotomy plus necrosectomy plus passive drainage)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Lap plus Nec plus Passive drainage	Risk difference with PCD (95% CI)
Mortality	17 (1 study) perioperative	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.14 (0.02 to 0.95)	714 per 1000	614 fewer per 1000 (from 36 fewer to 700 fewer)
Complications (Wound infection, haemorrhage at surgical site, pancreatic fistula, intestinal fistula)	17 (1 study) perioperative	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^a due to risk of bias	RR 0.24 (0.08 to 0.73)	1000 per 1000	760 fewer per 1000 (from 270 fewer to 920 fewer)

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias
(b) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

Tabulka P38. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Srovnání kombinovaných intervencí (perkutánní drenáž plus VARD versus laparotomie s nekrektomií a aktivní nebo pasivní drenáží)

Table 62: Clinical evidence summary: Combination of interventions (percutaneous drainage plus VARD) versus combination of interventions (laparotomy plus necrosectomy plus active drainage)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Lap plus Nec plus AD	Risk difference with PCD plus VARD (95% CI)
Mortality	17 (1 study) perioperative	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.83 (0.1 to 7.24)	200 per 1000	34 fewer per 1000 (from 180 fewer to 1000 more)
Complications (Wound infection, haemorrhage at surgical site, pancreatic fistula, intestinal fistula)	17 (1 study) perioperative	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.55 (0.3 to 0.99)	1000 per 1000	450 fewer per 1000 (from 10 fewer to 700 fewer)

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias
(b) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

Tabulka P39. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Kombinovaná intervence (perkutánní drenáž plus VARD) versus samotná perkutánní drenáž

Table 63: Clinical evidence summary: Combination of interventions (Percutaneous drainage plus VARD) versus combination of interventions (laparotomy plus necrosectomy plus passive drainage)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Lap plus Nec plus PD	Risk difference with PCD plus VARD (95% CI)
Mortality	19 (1 study) perioperative	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.23 (0.06 to 0.9)	714 per 1000	550 fewer per 1000 (from 71 fewer to 671 fewer)
Complications (Wound infection, haemorrhage at surgical site, pancreatic fistula, intestinal fistula)	19 (1 study) perioperative	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.53 (0.3 to 0.95)	1000 per 1000	470 fewer per 1000 (from 50 fewer to 700 fewer)

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias
(b) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

Table 64: Clinical evidence summary: Combination of interventions (percutaneous drainage plus VARD) versus percutaneous drainage

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with PCD	Risk difference with PCD plus VARD (95% CI)
Mortality	22 (1 study) perioperative	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.67 (0.18 to 15.8)	100 per 1000	67 more per 1000 (from 82 fewer to 1000 more)
Complications (Wound infection, haemorrhage at surgical site, pancreatic fistula, intestinal fistula)	22 (1 study) perioperative	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 2.5 (0.64 to 9.77)	200 per 1000	300 more per 1000 (from 72 fewer to 1000 more)

e	imprecision				
---	-------------	--	--	--	--

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias
(b) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

Tabulka P40. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Perkutánní drenáž versus otevřená nekrektomie

Table 65: Clinical evidence summary: Percutaneous drainage versus open surgery (laparotomy)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Laparotomy	Risk difference with Percutaneous drainage (95% CI)
Mortality	30 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.17 (0.02 to 1.22)	400 per 1000	332 fewer per 1000 (from 392 fewer to 88 more)
Complications (Bleeding)	30 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 4 (0.5 to 31.74)	67 per 1000	200 more per 1000 (from 33 fewer to 1000 more)
Complications (Bowel perforation)	30 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.5 (0.05 to 4.94)	133 per 1000	67 fewer per 1000 (from 127 fewer to 525 more)
Complications (GI fistulas)	30 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.33 (0.04 to 2.85)	200 per 1000	134 fewer per 1000 (from 192 fewer to 370 more)
Complications (Pancreatic fistulas)	30 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	Peto OR 7.94 (0.47 to 133.26)	0 per 1000	133 more per 1000 (from 64 fewer to 330 more)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Laparotomy	Risk difference with Percutaneous drainage (95% CI)
Number of repeated procedures (Further necrosectomy)	30 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.85 (0.59 to 1.22)	867 per 1000	130 fewer per 1000 (from 355 fewer to 191 more)

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias

(b) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

Tabulka P41. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Minimálně invazivní výkon / endoskopie) versus kombinovaná intervence (step-up strategie, drenáž a chirurgie)

Table 66: Clinical evidence summary: Minimally invasive procedure (direct endoscopic necrosectomy) versus combination of interventions (step-up approach, drainage and surgery)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Step-up approach	Risk difference with Minimally invasive surgery (95% CI)
Mortality	24 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^a due to risk of bias	Not estimable ^c	No events	
Length of stay	24 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^a due to risk of bias		The mean floor length of stay in the control groups was 23.6	The mean floor length of stay in the intervention groups was 18.3 lower (22.07 to 14.53 lower)
Complications	24 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.13 (0.02 to 0.85)	667 per 1000	580 fewer per 1000 (from 100 fewer to 653 fewer)
Number of procedures	24 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^a		The mean number of procedures in the control groups was	The mean number of procedures in the intervention groups was

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Step-up approach	Risk difference with Minimally invasive surgery (95% CI)
	during admission	due to risk of bias		2.8	1.3 lower (1.5 to 1.1 lower)
Pancreatic function (new exocrine insufficiency)	24 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.6 (0.18 to 1.97)	417 per 1000	167 fewer per 1000 (from 342 fewer to 404 more)
Pancreatic function (new endocrine insufficiency)	24 (1 study) during admission	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^a due to risk of bias	Peto OR 0.07 (0.01 to 0.37)	583 per 1000	494 fewer per 1000 (from 242 fewer to 570 fewer)

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias

(b) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

(c) Could not be calculated as there were no events in the intervention or comparison group

Tabulka P42. GRADE tabulka shrnutí důkazů: Ekonomické závěry

Table 67: Health economic evidence profile: minimally invasive (endoscopic or percutaneous) step-up approach versus open surgery

Study	Applicability	Limitations	Other comments	Incremental cost ^(c)	Incremental effects	Cost effectiveness	Uncertainty
Van Santvoort	Partially	Potentially	• Cost–consequences	–£4,977	Death: +3%	Death	No sensitivity analysis was

Study	Applicability	Limitations	Other comments	Incremental cost ^(c)	Incremental effects	Cost effectiveness	Uncertainty
2010 ¹⁰⁸ (Netherlands)	applicable ^(a)	serious limitations ^(b)	analysis (within RCT economic evaluation) • 6-month follow-up • Patients were randomly assigned to either primary open necrosectomy or a minimally invasive step-up approach	(favouring the minimally invasive approach)	(favours open surgery) Length of stay: –2 days in CCU, –10 days in hospital (favours the minimally invasive step-up approach) Major complications: –0.45 per person (favours the minimally invasive step-up approach)	ICER: £163,000 per death averted with open surgery Length of stay and major complications: Minimally invasive step-up approach dominated open surgery (cheaper and more effective)	conducted. Differences in the outcomes of death (1 fewer death) and lengths of stay were not statistically significant at a level of p=0.05

Abbreviations: CCU: critical care unit; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; RCT: randomised controlled trial

(a) Dutch cohort of patients, the study did not collect quality of life data

(b) The study had a short, 6-month time horizon, unit costs are representative of the Dutch healthcare system

(c) 2008 Euros, presented as 2008 UK pounds, converted using 2008 purchasing power parities⁸¹

Table 68: Health economic evidence profile: minimally invasive endoscopic step-up approach versus minimally invasive percutaneous step-up approach

Study	Applicability	Limitations	Other comments	Incremental cost ^(c)	Incremental effects	Cost effectiveness	Uncertainty
Van Brunschot 2017 (B) ¹⁰⁷	Partially applicable ^(a)	Potentially serious limitations ^(b)	• Cost–utility analysis (within RCT economic evaluation, n=98) • 6-month follow-up • Patients randomly assigned to either	–£11,725 (favouring endoscopic step-up approach)	–0.0161 QALYs gained (favouring percutaneous step-up approach)	ICER: £728,000 per QALY gained (percutaneous versus endoscopic approach)	The endoscopic step-up approach was both cheaper and very slightly less effective. The probability of the endoscopic step-up approach being cost effective compared with the

Study	Applicability	Limitations	Other comments	Incremental cost ^(c)	Incremental effects	Cost effectiveness	Uncertainty
			endoscopic step-up approach or percutaneous step-up approach.				percutaneous step-up approach was 89% at a cost-effectiveness threshold of £43,000 per QALY gained. But no sensitivity analysis was conducted, and only surviving patients were included in the results.

Abbreviations: ICER: incremental cost-effectiveness ratio; QALY: quality adjusted life year; RCT: randomised controlled trial

(a) The majority (77%) of patients were excluded from the study, so may have limited applicability. The interventions differ in some respects from current UK practice (such as using plastic stents). The study had a short, 6-month, time horizon.

(b) Quality of life was measured 3 months and 6 months after treatment. Quality of life was compared only for surviving patients over the first 6 months; mortality and life expectancy were not included in QALY calculations. Costs are based on the Dutch healthcare system.

(c) 2014 Euros, presented as 2014 UK pounds, converted using 2014 purchasing power parities⁸¹

Klinická otázka 7

Zdroj: NICE

Tabulka P43. Zahrnuté studie

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Guo 2014 ⁴⁵	Intervention 1: Late combination of interventions. Intervention was postponed until approximately 4 weeks after the onset of disease, whenever possible (n=87) Intervention 2: Early combination of interventions. Intervention was postponed until approximately 4 weeks after the onset of disease, whenever possible. However, when severe clinical deterioration persisted, a prompt intervention was performed (n=136)	Adults with acute pancreatitis and infected or suspected infected necrosis. Including (n=223): • People with persistent early organ failure • People without persistent early organ failure Age (median, range): 47 (22-74) years China	• Mortality (≤ 1 year) • Number of procedures (≤ 1 year) • Complications (≤ 1 year)	Non-randomised study No confounders accounted for Open pancreatic necrosectomy, retroperitoneal pancreatic necrosectomy, or primary percutaneous catheter drainage with pigtail plastic stents were the possible types of intervention. Cultures were taken during all primary procedures to confirm the diagnosis of infected necrosis.

Tabulka P44. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se srovnání pozdní vs. časně intervence

Table 71: Clinical evidence summary: late intervention versus early intervention

Outcomes	No of Participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Early intervention	Risk difference with Late intervention (95% CI)
Organ failure stratum					
Mortality	82 (1 study) ≤1 year	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.38 (0.13 to 1.13)	377 per 1000	234 fewer per 1000 (from 328 fewer to 49 more)
Number of procedures (Re-intervention)	82 (1 study) ≤1 year	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.34 (0.09 to 1.36)	279 per 1000	184 fewer per 1000 (from 254 fewer to 100 more)
Complications (Intra-abdominal bleeding)	82 (1 study) ≤1 year	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.61 (0.26 to 1.38)	393 per 1000	153 fewer per 1000 (from 291 fewer to 150 more)
Complications (Enterocutaneous fistula)	82 (1 study) ≤1 year	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.45 (0.40 to 5.30)	98 per 1000	44 more per 1000 (from 59 fewer to 423 more)
Complications (New-onset organ failure)	82 (1 study) ≤1 year	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.09 (0.49 to 2.42)	262 per 1000	24 more per 1000 (from 134 fewer to 372 more)

No organ failure stratum					
Mortality	141 (1 study) ≤1 year	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.36 (0.44 to 4.26)	67 per 1000	24 more per 1000 (from 37 fewer to 217 more)
Number of procedures (Re-intervention)	141	⊕⊕⊕⊕	RR 0.49	93 per 1000	48 fewer per 1000

	(1 study) ≤1 year	VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	(0.13 to 1.81)		(from 81 fewer to 76 more)
Complications (Intra-abdominal bleeding)	141 (1 study) ≤1 year	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.14 (0.24 to 5.44)	40 per 1000	6 more per 1000 (from 30 fewer to 178 more)
Complications (Enterocutaneous fistula)	141 (1 study) ≤1 year	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 1.7 (0.64 to 4.54)	80 per 1000	56 more per 1000 (from 29 fewer to 283 more)
Complications (New-onset organ failure)	141 (1 study) ≤1 year	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b} due to risk of bias, imprecision	RR 0.28 (0.03 to 2.48)	53 per 1000	38 fewer per 1000 (from 52 fewer to 79 more)

(a) Downgraded by 1 increment if the majority of the evidence was at high risk of bias, and downgraded by 2 increments if the majority of the evidence was at very high risk of bias.

(b) Downgraded by 1 increment if the confidence interval crossed 1 MID or by 2 increments if the confidence interval crossed both MIDs.

Klinická otázka 8

Zdroj: AGA

Tabulka P45. Zahrnuté studie týkající se urgentní ERCP u akutní pankreatitidy

Table 6. Urgent Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Acute Biliary Pancreatitis: Included Trials

First author, year, country	Patient population	AP definition	Intervention/control
Fan, 1993 ¹⁰² China	Inclusions: all cases of AP Exclusions: prior attacks showing no stones, post-ERCP pancreatitis, Billroth II, and AC pancreatitis after cardiac arrest	Severe upper abdominal pain with or without radiating to the back and vomiting and amylase >1000 IU/L (nl up to 255 IU/L)	Early ERCP in all cases of AP within 24 h and papillotomy for stones If stone not cleared nasobiliary drainage ^a Conservative management in biliary AP and ERCP only if their condition deteriorated ^b
Fölsch, 1997 ¹⁰³ Germany	Inclusions: age >18 y, AP per definition, only biliary origin (presence of stones or 2/3 liver tests alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, and bilirubin meeting criteria) Ability to do ERCP <72 h after pain, written, and informed consent, no pregnancy, coagulation abnormalities or alcohol or metabolic cause, not already in another study, not already included in this study	Upper abdominal pain, amylase, or lipase higher than 3× ULN, US, or CT evidence of AP	Early ERCP within 72 h of onset of pain in biliary AP ^a Conservative management in biliary AP, ERCP performed within and after 3 wk according to preset indications ^b
Neoptolemos, 1988 ⁵⁴ UK	Inclusions: patients suspected to have biliary AP Exclusions: age <18 y, pregnancy, presence of acute or chronic alcohol intake, patients with identifiable cause like drugs, hyperlipidemia, trauma, or surgery	Compatible clinical picture and amylase >1000 IU/L (nl up to 300 IU/L)	Early ERCP in biliary AP and sphincterotomy as needed ^a Conservative management in biliary AP ^b
Zhou, 2002 ¹⁰⁴ China	Inclusions: acute epigastric pain, history of gallstone, increase in blood and urine amylase, cholelithiasis, cholecystolithiasis, choledocholithiasis, or choledochocystitis detected by US or CT Exclusions: AP due to nonbiliary causes—alcohol, hypercalcemia, hyperlipidemia, trauma	Non-standard diagnostic criteria: epigastric pain, increase in blood and urine amylase (no cutoff values)	Early ERCP in biliary AP, within 24 h of admission (ES was performed for choledocholithiasis with ampullary stenosis to extract stones by basket. Nasobiliary drainage was performed if no stones found or if multiple large stones found that were difficult to extract ^a Conservative management in biliary AP (fasting, hydration, antibiotics, octreotide, antispasmodics, and traditional Chinese medicines) ^b
Acosta, 2006 ¹⁰⁵ USA	Inclusions: age > 18 y, symptoms consistent with gallstone pancreatitis + ampullary obstruction; admission within 48 h from the onset of symptoms; serum amylase or lipase levels of at least 2× the ULN; serum bilirubin level ≥ 1.4 mg/dL; objective demonstration of gallstones; provision of written informed consent Exclusions: pregnancy; alcoholism or other cause of pancreatitis; severe cholangitis (manifestations of sepsis and requires immediate biliary drainage); coagulation disorder; cirrhosis; contraindication to general anesthesia; Billroth II procedure	Atypical criteria: symptoms consistent with AP but cutoff for serum amylase or lipase was only 2× ULN	Conservative management in biliary AP (with ampullary obstruction): Initial conservative management (broad-spectrum antibiotics, analgesics, NG tube, RUQ US) and systematic ERCP ± ES after 48 h if ampullary obstruction persisted 24 h or longer ^a ±ES after 48 h if ampullary obstruction persisted 24 h or longer ^b

Table 6. Continued

First author, year, country	Patient population	AP definition	Intervention/control
Oria, 2007 ¹⁰⁶ Argentina	Inclusions: acute upper abdominal pain; serum amylase $\geq 3 \times$ ULN; evidence of pancreatic inflammation on admission CT scan; biliary lithiasis on admission US; absence of other causes of pancreatitis; distal CBD diameter ≥ 8 mm on admission US; serum total bilirubin ≥ 1.2 mg/dL Exclusions: serious comorbid conditions that precluded ERCP; age < 18 y; pregnancy; acute cholangitis (defined as RUQ pain, hyperbilirubinemia, axillary temp $\geq 38.4^\circ\text{C}$); inability to perform endoscopy within 72 h after onset of attack	Acute upper abdominal pain, serum amylase $\geq 3 \times$ ULN and evidence of pancreatic inflammation on admission CT scan Diagnosis of biliary AP also required findings of biliary lithiasis on admission US and absence of other causes of pancreatitis	Early ERCP with ES for bile duct stones in biliary AP within 72 h after admission ^a Conservative management in biliary AP within 72 h after admission. IV Ciproflaxyl administered prophylactically to all and discontinued 7 d after admission, in the absence of pancreatic necrosis ^b
Chen, 2010 ¹⁰⁷ China	Inclusions: age > 18 y, admission within 72 h of symptoms, evidence of AP plus ampullary obstruction for > 12 h (severe and continuous pain, bile-free NG aspirate, and elevated bilirubin > 50 Umol/L = 2.92 mg/dL), gallstones on US, APACHE II > 11 Exclusions: pregnancy, non-biliary pancreatitis, coagulation disorder, cirrhosis, previous Billroth II procedure	Diagnostic criteria not stated, SAP defined by admission to ICU and APACHE II > 11	Early ERCP in biliary AP ^a Conservative management in biliary AP ^b
Yang, 2012 ¹⁰⁸ China	Inclusions: AP 3/3, hospital admission within 72 h of symptom onset; gallstones seen on US, and CBD > 8 mm, serum total bilirubin > 36 umol/L, and APACHE II > 8 or Balthazar CT grading D or E, body temperature $\geq 38.5^\circ\text{C}$ Exclusions: unfit for ERCP due to serious complications or dyspnea, pregnancy, coagulopathy, cirrhosis, Billroth II surgery, ERCP performed at outside hospital	Definition of acute biliary pancreatitis: acute upper abdominal pain, serum and urine amylase $> 3 \times$ ULN, pancreatitis confirmed by CT scan. Diagnosis of biliary AP also required findings of cholelithiasis or biliary tract dilatation confirmed by type-B ultrasonography and MRCP and absence of other causes of pancreatitis	Early ERCP in biliary AP within 72 h, plus conservative measures noted in control arm ^a Conservative management in biliary AP: fasting, enzyme inhibition, "anti-infection," fluid therapy, nutritional support, ventilator, and ICU when required ^b

AC, acute; CBD, common bile duct; CT, computed tomography; ES, endoscopic sphincterotomy; ICU, intensive care unit; MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography; nl, normal limit; RUQ, right upper quadrant; ULN, upper limit of normal; US, ultrasound.

^aIntervention arm.

^bControl arm.

Tabulka P46. GRADE tabulka shrnutí důkazů týkající se urgentní ERCP u akutní pankreatitidy

Table 7. Urgent Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Acute Biliary Pancreatitis: Grading of the Evidence

No. of studies	Quality assessment						Patients, n (%)		Effect, OR (95% CI)		Quality	Importance
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Urgent ERCP	Conservative management	Relative	Absolute		
Mortality, n = 8	Randomized trials	Not serious	Not serious	Serious ^a	Serious ^b	None	24/464 (5.2)	30/471 (6.4)	0.67 (0.26–1.75)	20 fewer per 1000 (from 43 more to 46 fewer) ^c	⊕⊕○○ Low	Critical
PMOF or PMODS, NR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
MOF (unclear duration), n = 1	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ^b	None	1/60 (1.7)	3/60 (5.0)	0.32 (0.03–3.19)	33 fewer per 1000 (from 48 fewer to 94 more)	⊕⊕○○ Low	Critical
SOF (unclear duration)—respiratory failure, n = 5	Randomized trials	Not serious	Serious ^d	Not serious	Serious	None	30/353 (8.5)	30/348 (8.6)	0.86 (0.34–2.19)	11 fewer per 1000 (from 55 fewer to 85 more)	⊕⊕○○ Low	Important
SOF (unclear duration)—renal failure, n = 5	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	15/353 (4.2)	14/348 (4.0)	1.02 (0.40–2.59)	1 more per 1000 (from 24 fewer to 58 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	Important
SOF (unclear duration)—circulatory failure, n = 4	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	13/333 (3.9)	14/323 (4.3)	0.99 (0.25–3.95)	0 fewer per 1000 (from 32 fewer to 108 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	Important
Infected (peri) pancreatic necrosis, n = 4	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	5/294 (1.7)	8/286 (2.8)	0.75 (0.21–2.64)	7 fewer per 1000 (from 22 fewer to 43 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	Important
Total necrotizing pancreatitis, n = 4	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	34/283 (12.0)	29/270 (10.7)	1.13 (0.66–1.95)	12 more per 1000 (from 34 fewer to 83 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	Important
LOS, n = 1	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ^b	None	60	60	—	MD 8.8 lower (12.64 lower to 4.96 lower)	⊕⊕○○ Low	Important

MD, mean difference; NR, not reported; PMOD, persistent multiple organ dysfunction; SOF, single organ failure.

^aTwo studies with unclear biliary pancreatitis, indirectness of population.

^bOptimal information size not reached.

^cSubgroup analyses: excluding patients with biliary obstruction: mortality (n = 695) OR, 0.67 (95% CI, 0.18–2.42).

^dNoted heterogeneity.