

# Post-ERCP pankreatitis : učestalost, profilaksa i ishodi među bolesnicima izloženima ERCP-u u KBC-u Split tijekom 2020. i 2021. godine

---

**Vučetić, Ivana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:127421>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-24**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Vučetić**

**POST-ERCP PANKREATITIS: UČESTALOST, PROFILAKSA I ISHODI  
MEĐU BOLESNICIMA IZLOŽENIMA ERCP-U U KBC-U SPLIT TIJEKOM 2020. I  
2021. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2021./2022.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Damir Bonacin**

**Split, listopad 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Vučetić**

**POST-ERCP PANKREATITIS: UČESTALOST, PROFILAKSA I ISHODI  
MEĐU BOLESNICIMA IZLOŽENIMA ERCP-U U KBC-U SPLIT TIJEKOM 2020. I  
2021. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2021./2022.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Damir Bonacin**

**Split, listopad 2022.**

## SADRŽAJ

ZAHVALA.....	4
POPIS KRATICA.....	5
1. UVOD.....	6
1.1. Anatomija i fiziologija pankreasa.....	7
1.2. Akutni pankreatitis.....	7
1.3. ERCP.....	11
1.4. Komplikacije ERCP-a.....	12
1.5. Post-ERCP pankreatitis.....	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	17
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	19
4. REZULTATI.....	21
5. RASPRAVA.....	30
6. ZAKLJUČCI.....	34
7. LITERATURA.....	36
8. SAŽETAK.....	48
9. SUMMARY.....	50
10. ŽIVOTOPIS.....	53

## ZAHVALA

*Hvala mom mentoru na savjetima i stručnoj podršci tijekom izrade ovog rada.*

*Hvala svim kolegicama i kolegama koji su mi uljepšali studentske dane.*

## **POPIS KRATICA**

AP – akutni pankreatitis

CI – interval pouzdanosti, od engl. *confidence interval*

COX2 – ciklooksigenaza 2, od engl. *cyclooxygenase 2*

CT – kompjutorizirana tomografija, od engl. *computed tomography*

ERCP – endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija, od engl. *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*

ESGE – Europsko društvo za gastrointestinalnu endoskopiju, od engl. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*

EUS – endoskopski ultrazvuk, od engl. *endoscopic ultrasound*

IBIS – integrirani bolnički informacijski sustav

KBC – Klinički bolnički centar

MODS – sindrom višestruke organske disfunkcije, od engl. *multiple organ dysfunction syndrome*

MR – magnetska rezonancija

MRCP – magnetno-rezonancijska kolangiopankreatografija, od engl. *magnetic resonance cholangiopancreatography*

NSAR – nesteroidni antireumatici

OR – omjer rizika

PEP – post-ERCP pankreatitis

SEMS – samošireći metalni stent, od engl. *self-expanding metal stent*

SIRS – sindrom sustavnog upalnog odgovora, od engl. *systemic inflammatory response syndrome*

UZV – ultrazvuk

## **1. UVOD**

## 1.1. Anatomija i fiziologija pankreasa

Gušterača ili pankreas, neparni je abdominalni organ smješten u retroperitonealnom prostoru. Ima dvojaku žljezdanu funkciju: endokrinu i egzokrinu. Endokrino izlučivanje pankreasa odnosi se na proizvodnju i lučenje inzulina, glukagona, somatostatina, pankreatičnog polipeptida, amilina i grelina (1). Gušterača egzokrinu luči probavne enzime i lužnati sok kojim otplavljuje enzime iz kanalića, ali i neutralizira želučanu kiselinu u duodenumu (1). Budući da su pankreatični enzimi sposobni razgraditi komponente hrane kao što su lipidi, proteini i šećeri, postavlja se pitanje kako ne dolazi do autodigestije unutar pankreasa. Upravo zato pankreas većinu svojih enzima izlučuje u zimogenom, odnosno inaktivnom obliku (1). Kaskada aktivacije enzima regulirana je tako da započne u pravo vrijeme, na pravom mjestu: kada pankreatični sekret dosegne duodenum. Prvi korak je aktivacija tripsinogena, tj. njegovo cijepanje u aktivnu proteazu tripsin, što je funkcija enzima četkaste prevlake, enteropeptidaze (1).

## 1.2. Akutni pankreatitis

Akutni pankreatitis (AP) je upalna bolest gušterače. Može biti uzrokovan brojnim čimbenicima, ali najčešće opisivani uzroci su žučni kamenci, odnosno koledokolitijaza s kolestazom, te konzumacija alkohola (2-9). Ostali značajni uzroci su trauma, neki lijekovi, hiperkalcemija, hiperlipidemija te ERCP (2-3,5,10-13). Premda je više mogućih uzroka, patofiziologija pankreatitisa u konačnici se svodi na preranu aktivaciju zimogena unutar pankreatičnih vodova što dovodi do autodigestije tkiva te lokalnih, ali i sistemskih komplikacija tog procesa (14). Opseg bolesti je veoma širok, od blagih simptoma i brzog oporavka pa do razvoja MODS-a i mogućeg smrtnog ishoda (14). Prema meta-analizi Iannuzzija i sur., incidencija akutnog pankreatitisa pokazuje trend povećanja u većini zemalja zapadnog svijeta (iako, podaci za Hrvatsku pokazuju stabilizaciju incidencije) (2). S obzirom na dostupnu literaturu, ista studija kao moguća objašnjenja ovog fenomena predlaže činjenicu da je dijagnostički proces znatno unaprijeđen tijekom proučavanog perioda (1961.-2016.g.), ali i porast incidencije nekih od rizičnih čimbenika, poput konzumacije alkohola, pretilosti te korištenja lijekova, a ne smijemo zaboraviti ni na starenje populacije te sve dulji životni vijek (2,5,15-25).

Postavljanje dijagnoze akutnog pankreatitisa temelji se na revidiranim Atlanta kriterijima i podrazumijeva prisustvo najmanje dva od sljedeća tri kriterija:



1. Naglo nastala bol u gornjem dijelu abdomena, često s pojasastim širenjem u leđa;
2. Porast serumske amilaze i/ili lipaze na vrijednost barem tri puta veću od normalne;
3. Abnormalan nalaz slikovne dijagnostike u skladu s akutnim pankreatitisom (26).

Bol je često glavni razlog zbog kojeg se pacijenti javljaju liječniku te, ovisno o uzroku akutnog pankreatitisa, može biti praćena nizom dodatnih simptoma koji usmjeravaju dijagnostički proces (27). Ona je najčešće tupog karaktera, lokalizirana u epigastriju te se širi u leđa (27). Pacijenti mogu opisivati i bol tipa kolika ili grčevita karaktera što se u pravilu događa kod koledokolitijaze i kolelitijaze. Bol je u AP uzrokovana brojnim čimbenicima: djelovanjem pankreatičnih enzima koji uzrokuju kemijski peritonitis, ali i direktno oštećuju živčane završetke te pritiskom koje edematozno, upaljeno tkivo pankreasa vrši na okolne abdominalne organe (27). Iradijacija boli objašnjava se širenjem upalnog procesa i prenošenjem boli kroz dermatome (27). Prisustvo boli bitan je kriterij za postavljanje dijagnoze, ali ne pokazuje korelaciju s težinom bolesti (27). Dapače, u najtežim slučajevima, pri razvoju šoka i pogoršanju općeg stanja, bol može izostati (27).

Popratni simptomi mogu pomoći pri postavljanju etiološke dijagnoze ili pak omogućiti razlikovanje AP od drugih abdominalnih oboljenja sa sličnom simptomatologijom. U slučaju bilijarne etiologije, kao što je spomenuto, bol može biti grčevita karaktera, mogu se javiti žutica, promjene boje stolice i urina, svrbež, febrilitet (kod kolangitisa). Kod alkoholne geneze, mogu biti prisutni drugi znakovi kroničnog alkoholizma poput alkoholne bolesti jetre, simptomatologija ciroze jetre ako se razvila, hod po širokoj osnovi i sl. Pozornost treba obratiti i na hiperlipidemiju kao uzrok, pogotovo kad uzmemo u obzir epidemiju pretilosti i metaboličkog sindroma u razvijenim zemljama (28). U toj varijanti direktni znakovi hiperlipidemije su relativno oskudni (ksantomi), ali pacijenti mogu pokazivati znakove utjecaja hiperlipidemije na druge organske sustave, posebice vaskularni u vidu aterosklerozom precipitiranih bolesti.

Simptomi koji se javljaju neovisno o uzroku su mučnina i povraćanje, a u slučaju težeg oblika bolesti, i znakovi sistemnog oboljenja (27). Sistemni znakovi mogu biti pokazatelj razvoja SIRS-a ili čak MODS-a pa zahtijevaju posebnu pozornost i brzu kliničku intervenciju (27). To mogu biti suženje svijesti, hipotenzija, oligurija, tahikardija, centralizacija krvotoka i slično (27).

Neizostavan dio dijagnostike AP je laboratorijska obrada (26). Atlanta kriteriji, kao što je ranije navedeno, navode porast amilaze i/ili lipaze na vrijednost barem 3 puta veću od gornje granice normalne kao jedan od kriterija za postavljanje dijagnoze (26). Treba doduše, imati na umu moguća odstupanja od ovog kriterija. U nekim slučajevima vrijednosti amilaze mogu biti posve uredne ili tek blago povišene; literatura tu pojavu opisuje u slučajevima AP uzrokovanog hiperlipidemijom i konzumacijom alkohola te kod insuficijencije pankreasa i egzacerbacije kroničnog alkoholnog pankreatitisa (17,29-40). Vrijednosti lipaze upravo tu nadopunjuju nalaz amilaze: osim što ostaje dulje povišena u serumu, vrijednost lipaze povišena je čak i u slučajevima alkoholom induciranoj AP (17,41). Baš kao ni bol, ni serumske vrijednosti amilaze i lipaze ne pokazuju korelaciju s težinom bolesti (27). One ovise o brojnim faktorima kao što su: količina preostalog funkcionalnog tkiva pankreasa, brzina ekskrecije, apsorpcija iz crijeva te protok krvi kroz pankreas (27). Porast serumskih vrijednosti amilaze očekujemo nakon 2 do 12 sati od početka bolesti, a lipaze nakon 4 do 8 sati (42-45). Postoje ideje o pronalasku novih laboratorijskih dijagnostičkih testova, pogotovo korištenje urinarne test trakice na tripsinogen-2, ali su studije pokazale da test ima visoku specifičnost i relativno nisku osjetljivost (27,46-47).

Treći kriterij za postavljanje dijagnoze AP je slikovna dijagnostika (26). Često korištena metoda, zbog svoje dostupnosti, sigurnosti za pacijenta pa i niže cijene, jest transabdominalni ultrazvuk (27). UZV, dakako, ima i određene nedostatke: ovisi o umijeću liječnika koji ga izvodi, ali i prikaz gušterače može biti otežan zbog meteorizma ili pretilosti (27). Ultrazvučni nalazi kod AP su upala peripankreatičnog tkiva i nakupljanje tekućine, heterogenost i hipoehogenost parenhima, uvećanje pankreasa, žarišne promjene unutar pankreasa te venske tromboze peripankreatičnih vena (27). Očekivano, postoje određena ograničenja u tumačenju ovih znakova. Naime, povećanje pankreasa je vrlo relativan pojam: prema studiji koju su proveli Guerra i sur., veličina glave pankreasa varirala je od 6 do 28 mm, a rep primjerice od 5 do 28 mm, i to u zdravih odraslih osoba (27,48). Možemo pretpostaviti koliki bi onda raspon veličina bio u oboljelih od AP. Hipoehogenost kao obilježje akutnog pankreatitisa može biti lokalizirana ili generalizirana, ali se za razliku od promjene veličine pankreasa, može nešto objektivnije promatrati budući da je riječ o radiološkom parametru (27). Ipak, ako se ehogenost pankreasa određuje na temelju usporedbe s ehogenošću jetrenog parenhima, može doći do pogrešnog tumačenja kod pacijenata sa steatozom jetre i tada govorimo o pseudohipoehogenosti pankreasa (27). Dodatni dijagnostički problem jesu lokalizirane tvorbe promijenjene ehogenosti u odnosu na ostatak žlijezde kod kojih treba

razlučiti je li riječ o edemu ili neoplazmi (27). To nije nimalo lako budući da je nerijetko prva prezentacija malignoma gušterače upravo akutni pankreatitis (27). Osim potvrđivanja dijagnoze, UZV nudi i mogućnost otkrivanja komplikacija AP kao što su nakupine tekućine, venske tromboze, pseudociste, krvarenja, apscesi, nekroze, pseudoaneurizme (27). Ultrazvučna metoda koja nadopunjuje transabdominalnu i koja ima veliku ulogu u otkrivanju etiologije pankreatitisa klasificiranog kao „idiopatski“ je endoskopski UZV ili EUS (27). Tom metodom moguće je prikazati mikrolitijazu i mulj koji se transabdominalnim UZV-om ne mogu uvijek vizualizirati, a upravo su oni, uz kronični pankreatitis, najčešća podloga „idiopatskog“ pankreatitisa (27). Budući da je riječ o invazivnoj dijagnostičkoj metodi, nije dijagnostički alat za kojim posežemo pri prvom susretu s pacijentom, ali ima svoje mjesto u obradi hospitaliziranih pacijenata.

Od ostalih metoda slikovne dijagnostike u upotrebi su CT i MR (27). Kao i kod drugih indikacija, prednosti CT-a u odnosu na MR su dostupnost, brzina i cijena pretrage, dok je definitivna prednost MR-a to što ne koristi ionizirajuće zračenje. Ocjena težine pankreatitisa i prognoza ishoda velikim se dijelom oslanjaju upravo na radiološki nalaz (27). Kad god je to moguće, preferira se snimanje s kontrastom (27). Ono, naime, omogućuje prikaz i analizu nekroze i nakupina tekućine (27). Premda i CT i MR mogu otkriti organske uzroke pankreatitisa, svaka od metoda u nekim slučajevima ima prednost u smislu osjetljivosti (27). Npr. MR i MRCP precizniji su alati za otkrivanje koledokolitijaze i anatomskih anomalija, dok je CT korisniji pri traumama (27). U slučaju tumora, obje su tehnike jednako učinkovite (27).

Atlanta kriteriji opisuju 2 glavna oblika bolesti: edematozni intersticijski te nekrotizirajući pankreatitis (26). Edematozni intersticijski AP prepoznat je kao blaži oblik bolesti koji pogađa većinu pacijenata, a karakteriziran je izostankom znakova nekroze na slikovnim prikazima te brzim oporavkom, uglavnom unutar tjedan dana od početka bolesti (26-27). Nekrotizirajući pankreatitis teži je oblik obilježen stvaranjem nekroze tkiva samog pankreasa i/ili peripankreatičnih tkiva koja pak može biti sterilna ili inficirana (26-27).

Iz kliničke perspektive, važnija je podjela na težinu bolesti. Na temelju revidiranih Atlanta kriterija, u praksu je ušla podjela na blagi, srednje teški i teški oblik AP (26,49-50). Blagi oblik bolesti isključuje zatajivanje organa te lokalne i sistemske komplikacije (26). Srednje teški oblik obilježavaju lokalne ili sustavne komplikacije, ali zatajivanje tj. disfunkcija organa ne traje dulje od 48 sati (26-27). Glavna odlika teškog oblika AP je perzistirajuće (dulje od 48 sati) zatajivanje organa, obično uz lokalne i sustavne komplikacije (26,51-52). Praćen je

višim morbiditetom i mortalitetom i upravo su ovi pacijenti oni koji imaju najviše koristi od ranog prepoznavanja bolesti predviđanja rizika komplikacija (26,51-53).

### 1.3. ERCP

ERCP ili endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija je dijagnostičko-terapijski postupak koji kombinira metode videoendoskopije i radiološke dijaskopije kako bi se prikazalo bilijarno stablo s pankreatičnim vodom i omogućilo endoskopske terapijske intervencije u tom području. Putem ERCP-a mogu se odstraniti bilijarni kamenci, riješiti ekstrahepatalna opstrukcija drenaže žuči različitih drugih uzroka, uzeti uzorci tkiva četkanjem i biopsijom za izvođenje patohistološke i citološke dijagnostike. Upravo iz tih razloga, česte indikacije (s kojima se ujedno i susrećemo u ovom radu) su suspektna ili potvrđena koledokolitijaza, suženja vodova ili same papile Vateri različite etiologije (upalne strikture/fibroza, ekstramuralna kompresija, neoplazme gušterače i žučnih vodova, neoplastična infiltracija iz okoline, ijtrogeno). Budući da su razvijene dijagnostičke metode MRCP-a i EUS, koje su, za razliku od ERCP-a, lišene pojave neželjenih komplikacija, ERCP se uglavnom koristi kao terapijski, a rijetko kao dijagnostički postupak.

Izvođenje zahvata podrazumijeva ulazak aparatom u dvanaesnik, prikaz i adekvatno pozicioniranje papile Vateri, a potom kanulaciju pankreatobilijarnog stabla uvođenjem odgovarajućih alata kroz orificij i opacifikaciju vodova injiciranjem radiološkog kontrastnog sredstva, nakon čega slijede specifične intervencije ovisno o lokalnom nalazu. Već prvi korak, ulazak u dvanaesnik, dolazi sa svojim izazovima: endoskop koji se koristi za ERCP ima lateralno položenu optiku pa operater mora vrlo dobro poznavati endoskopsku anatomiju probavnog trakta kako bi uspješno rukovao ovim aparatom (54). Prolazak kroz papilu također može biti zahtjevan proces. U nekim slučajevima papila može biti skrivena u divertikulima dvanaesnika, nekada je edematozna ili fibrozno izmijenjena pa ne dopušta uvođenje dijagnostičko-terapijskih alata u pankreatobilijarni sustav, a nekad osnovna bolest zahvaća upravo nju, nerijetko je u potpunosti prožima, mijenja anatomiju i kanulaciju čini nemogućom. Ako je kanulacija i pasaža papile onemogućena, alterantiva je tzv. „precut“ sfinkterotomije kojom se pokušava omogućiti ulazak u pankreatobilijarni trakt, no ni takav zahvat ne donosi uvijek rezultat, pa posežemo za drugim postupcima (npr. PTC drenaža). Injiciranje kontrasta omogućuje vizualizaciju žučnih vodova metodom dijaskopije. Tako se mogu prikazati promjene širine lumena vodova, ali i ispadi punjenja koji odgovaraju konkrementima. Postoje

rasprave o tome ima li osmolalnost kontrastnog sredstva utjecaja na rizik od razvoja post-ERCP pankreatitisa, međutim, studija Georgea i sur. pokazala je da nema značajne razlike u riziku između kontrasta visoke i niske osmolalnosti (55). Specifične intervencije dalje ovise o indikaciji, odnosno osnovnoj bolesti. U slučaju koledokolitijaze, kamenci se ekstrahiraju koristeći balonski kateter ili košarice, s tim da mogu biti potrebna prethodna litotripsija i/ili sfinkterotomija (54). Kod nekih je pacijenata potrebno osigurati daljnju drenažu žuči postavljanjem endobilijarnog stenta (54). Među najčešćim indikacijama za postavljanje stenta su veliki kamenci koji se ne mogu mobilizirati i ukloniti, benigna i maligna suženja te ozljede bilijarnog trakta nastale nakon kolecistektomije (54).

#### **1.4. Komplikacije ERCP-a**

ERCP je invazivna metoda liječenja i kao takva, sa sobom nosi određeni rizik od komplikacija. Najčešće zabilježene komplikacije su post-ERCP pankreatitis, perforacija, krvarenje te infekcije (kolangitis i kolecistitis) (56-67). Učestalost svake od ovih komplikacije je varijabilna te ovisi o brojnim čimbenicima vezanima uz pacijenta, endoskopičara, tehniku izvođenja pretrage i primijenjenu terapiju (56). Studija koju su proveli Forbes i sur. pokazala je sljedeće učestalosti komplikacija: PEP 4,9%, kolangitis ili sepsa 1%, klinički značajno krvarenje 1,8%, te perforacija 0,1% (68). Budući da je riječ o studiji provedenoj u tercijarnom centru i s uzorkom od 895 zahvata, što je vrlo slično dizajnu našeg rada, ističemo upravo tu epidemiologiju (68). Neke metaanalize pokazale su učestalost PEP-a od 3,5 pa do 9,7%, infekcija poput kolangitisa i kolecistitisa od 1,4%, krvarenja 1,3% te perforacije 0,6% (56,57,58,69).

Post-ERCP pankreatitis, kao što je ranije spomenuto, najčešća je nuspojava ERCP-a (56,68). ESGE smjernice, na temelju studije Cottona i sur., PEP definiraju kao novonastalu ili pogoršanje postojeće boli u trbuhu, potrebu za hospitalizacijom ili produljenje iste te porast serumskih vrijednosti amilaze i/ili lipaze barem 3 puta više od normalnih nakon više od 24 sata od zahvata (56,60). Kolangitis definiraju kao novonastali febrilitet ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) koji traje dulje od 24 uz prisutnu kolestazu (56,70). Krvarenje prepoznaju kao hematemezu i/ili melenu uz pad vrijednosti hemoglobina veći od 2g/dL (56,70). Važno je spomenuti, doduše, da smo pretražujući literaturu naišli na raznolike definicije krvarenja poput studije koju su proveli Forbes i sur. i koja opisuje “klinički značajno” krvarenje, odnosno ono koje zahtijeva hospitalizaciju, intervencije i/ili transfuziju (68). Perforaciju stijenke bilijarnog stabla ili

dvanaesnika označava prisustvo plina ili crijevnog sadržaja izvan probavne cijevi na slikovnim prikazima abdomena (56,70). Smjernice također opisuju hipoksemiju, odstupanja u vrijednostima arterijskog tlaka te kolecistitis kao nuspojave ERCP-a, ali im mi u ovom radu nećemo posvećivati previše pažnje budući da to nisu ishodi koje smo mjerili (56,70-71). Također, ne ulazimo u nuspojave anestezioloških lijekova i metoda.

Rizični faktori za pojavu krvarenja nakon sfinkterotomije prema ESGE smjernicama su krvarenje tijekom ERCP zahvata, antikoagulantna terapija, broj trombocita manji od  $50000/\text{mm}^3$ , ciroza jetre te hemodijaliza kao čimbenici vezani uz pacijenta, a manjak iskustva kao čimbenik vezan uz liječnika (56,72-78). Budući da se krvarenje veže uz sfinkterotomiju, pitanje koje se nameće je: može li se ona izbjeći, ili izbjeći barem u rizičnih pacijenata? Jedna je metaanaliza pokazala da samo dilatacija papile balonom (bez sfinkterotomije) rezultira slabijim uspjehom u ekstrakciji koledokolita te češće traži mehaničku litotripsiju (56,79). Neke, ali ne i sve, metaanalize zabilježile su manju vjerojatnost krvarenja kod kombiniranja sfinkterotomije s balon-dilatacijom u odnosu na samu sfinkterotomiju, a jedna je studija pokazala da je najbolje mjesto za izvođenje sfinkterotomije u području između 10 i 11 sati jer se u tom području nalazi najmanje arterija (56,80-86). Zanimljiva se mogućnost prevencije otvara i u kontekstu testova koagulacije, međutim ESGE ne preporučuje rutinske testove koagulacije za pacijente koji nemaju žuticu ili nisu na antikoagulantnoj terapiji (56). Preporučuju svakako isključivanje kumarinskih antikoagulansa iz terapije 5 dana prije zahvata (56,87). Kad su u pitanju antitrombotici i ostali antikoagulansi, ESGE ima tablicu iz koje se liječnici mogu informirati o eventualnoj potrebi za isključivanjem ili zamjenom terapije (56,87). Iako je teoretizirano o zaštitnoj ulozi inhibitora protonske pumpe u razvoju post-ERCP krvarenja, još nijednom nije dokazana (56,88). Liječenje se temelji na injekciji razrijeđenog adrenalina u područje koje krvari (56). Ako se tim postupkom ne uspije zaustaviti krvarenje, idući korak je postavljanje hemostatskih klipova ili samoširećih potpuno prekrivenih metalnih stentova (SEMS), a iznimno rijetko poseže se za kirurškom hemostazom ili arterijskom embolizacijom (56,89).

Rizični faktori za perforaciju su sfinkterotomija, precut sfinkterotomija, dilatacija bilijarnih striktura, dilatirani glavni žučovod, disfunkcija Oddijeva sfinktera, lezija papile te kirurški izmijenjena anatomija (56,90-93). S obzirom na to da je riječ o mehaničkoj komplikaciji, rizik perforacije se pojavljuje i mijenja tijekom samog postupka. Liječenje ovisi o mjestu i opsegu ozljede (54,94). Ako je riječ o ozljedi stijenke bilijarnih ili pankreatičnih

vodova, uglavnom se liječi konzervativno uz eventualno postavljanje stenta (54). U slučaju perforacije stijenke dvanaesnika, odluku o liječenju u konačnici donosi kirurg, a ono može biti kirurško, ali i samo konzervativno (54,94).

### **1.5. Post-ERCP pankreatitis**

Akutni pankreatitis najčešća je komplikacija ERCP-a (95). Prema preglednom članku Obeidata i sur. iz 2022., incidencija post-ERCP pankreatitisa kreće se između 2 i 5%, s tim da je među obuhvaćenim istraživanjima varirala pa tako Kochar i sur. prijavljuju incidenciju od čak 9,7% (u pacijenata kod kojih nije primijenjena nikakva profilaksa) (58,96).

Dijagnoza akutnog pankreatitisa, uključujući post-ERCP pankreatitis, temelji se na ranije navedenima revidiranim Atlanta kriterijima (26,96). Prema tim kriterijima, potrebno je zadovoljiti minimalno 2 od 3 uvjeta: serumske vrijednosti amilaze i lipaze barem 3 puta veće od normalnih, abdominalna bol tipična za pankreatitis i nalazi slikovne dijagnostike koji to potvrđuju (26). Hiperamilazemija i hiperlipazemija smatraju se markerom post-ERCP pankreatitisa ako su prisutne 24 sata nakon postupka (95,97). To znači, da bismo mogli s potpunom sigurnošću isključiti PEP, moramo pacijente podvrgnute zahvatu zadržati minimalno jedan dan u bolnici. S obzirom na cijene bolničke njege, jasno nam je da je u interesu i pacijenata i zdravstvenih ustanova pronaći način da se predvidi vjerojatnost razvoja post-ERCP pankreatitisa. Testoni i sur. su u svojoj studiji predložili mjerenje serumskih vrijednosti amilaze 4 i 8 sati nakon endoskopske sfinkterotomije kao prediktore pankreatitisa s osjetljivošću od 53,8, odnosno 76,9% (98). Europsko društvo za gastrointestinalnu endoskopiju (ESGE) u svojim smjernicama za prevenciju PEP-a iz 2014. savjetuje mjerenje vrijednosti amilaze i lipaze u krvi 2 do 6 sati od zahvata pacijentima koji osjećaju bolove u truhu te pacijentima kod kojih se planira otpust istoga dana, budući da vrijednost amilaze manja od 1,5 puta, odnosno lipaze manja od 4 puta iznad gornje granice normale imaju visoku negativnu prediktivnu vrijednost PEP-a (99).

Patofiziološki mehanizmi koji dovode do razvoj post-ERCP pankreatitisa još uvijek nisu posve razjašnjeni. Postoje brojne teorije o mogućim okidačima pa izdvajamo neke od njih. Moguće je da instilacija kontrasta mehanički izazove hidrostatsku ozljedu, a kemijski potakne intraluminalnu aktivaciju pankreatičnih enzima (100). Nadalje, instrumentacija u području papile i pankreatičkog voda, kao i sfinkterotomija, uz toplinske ozljede nastale pri koagulaciji ili rezanju papile predložene su kao mehanizmi koji iritiraju papilu, dovode do edema te

posljedično opstrukcije protoka žuči i pankreatičkog soka (100). Teoretizirano je o utjecaju osmolalnosti kontrastnog sredstva na razvoj PEP-a, ali meta-analiza Georgea i sur. pokazala je da nema povezanosti između osmolalnosti kontrastnog sredstva i razvoja post-ERCP pankreatitisa (55).

Smjernice Europskog društva za gastrointestinalnu endoskopiju (ESGE) iz 2020. kao definitivne rizične faktore vezane uz pacijenta navode ženski spol, prethodni pankreatitis, prethodni post-ERCP pankreatitis te suspektu disfunkciju Oddijeva sfinktera, a kao vjerojatne rizične faktore vezane uz pacijenta normalne serumske vrijednosti bilirubina, mlađu životnu dob, izostanak kroničnog pankreatitisa, nedilatirane izvanjetrene žučne vodove te završni stadij bubrežnog zatajenja (56,74-75,99,101-103). Nadalje, kao definitivne rizične faktore vezane uz zahvat navode pokušaj kanulacije u trajanju duljem od 10 minuta, pankreatična injekcija kontrasta, prolazak žicom vodiljom u pankreas više od jedanput, a kao vjerojatne rizične faktore precut sfinkterotomiju, pankreatičnu sfinkterotomiju, intraduktalni ultrazvuk, neuspješno odstranjivanje kamenaca iz žučovoda te dilataciju sfinktera balonom (56,101-102,104-106). Studija Testonija i sur. koja je kao značajne rizične faktore vezane uz pacijenta dokazala mlađu životnu dob, bilijarnu bol, izostanak kamenaca u zajedničkom žučovodu, rekurentni idiopatski pankreatitis, povijest pankreatitisa i povijest post-ERCP pankreatitisa, multivarijantom analizom dokazala je da pacijenti s pozitivnom anamnezom post-ERCP pankreatitisa imaju 8 puta veći rizik za (ponovni) razvoj PEP-a (107). Prema nekim studijama, endoskopska sfinkterotomija povećava rizik PEP-a za 42% (101-102). Nadalje, navedene studije pokazale su i da tehnika "pre-cut" sfinkterotomije nosi 1,11 puta veću incidenciju PEP-a (101-102). S druge strane, koledokolitijaza i uklanjanje kamenaca iz žučovoda pokazali su protektivni učinak na razvoj PEP-a, primarno za koledokolitijazu, potom za uklanjanje kamenaca (102). Dodatni protektivni čimbenik kojeg spominju ESGE smjernice iz 2014. jest tehnika *rendezvous* kanulacije žučovoda za koju je dokazano apsolutno smanjenje rizika post-ERCP pankreatitisa od 1,4%, a relativno smanjenje rizika iskazano omjerom rizika od 0,5 (99,108).

Budući da je pankreatitis, kao što je ranije spomenuto, najčešća komplikacija ERCP-a, postoji značajan interes za otkrivanje metoda prevencije tog ishoda (95). Metoda koja je u praksi naišla na dobar prijem, a koju smo i mi istraživali u ovom radu, jest primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAR) u kombinaciji s intravenskom hidracijom. Literatura opisuje smanjenje rizika post-ERCP pankreatitisa kod pacijenata koji su dobili profilaksu u vidu nekog NSAR (109-112). Ipak, jedna meta-analiza koja je uspoređivala učinak



profilaktičkog postavljanja pankreatičnog stenta s učinkom NSAR supozitorija, kao i njihov pojedinačni učinak u usporedbi s placebo (za stentove je to izostanak tretmana), nije dokazala statističku značajnost supozitorija u prevenciji PEP-a (113). Pri suprostavljanju nekoliko različitih vrsta NSAR, studije koje smo proučili dale su prednost učinku diklofenaka u odnosu na indometacin, a dvije su studije odbacile mogućnost koristi od drugih NSAR: COX2 inhibitora, naproksena i ketoprofena (109,111-112). Jedna se studija izjasnila kako je supozitorij diklofenaka od 100 mg najučinkovitija profilaksa PEP-a (uzevši u obzir hidraciju i stentove) te opisala ispitivanje učinaka različitih doza supozitorija indometacina, ali ne spominje ispitivanje različitih doza diklofenaka (109). Kad je u pitanju tempiranje profilakse, postoje dokazi o koristi davanja čepića prije procedure, ali su nalazi jedne meta-analize nejasni jer za smanjenje ukupne incidencije post-ERCP pankreatitisa favoriziraju postproceduralni diklofenak, dok za smanjenje incidencije srednje teškog do teškog oblika PEP-a preferiraju preproceduralnu aplikaciju (111-112). Serrano i sur. dokazali su da je jedini statistički značajan put primjene rektalni, a Akshintala i sur. pokazali su da, iako je intramuskularno primijenjen diklofenak učinkovitiji od placeba, nije učinkovitiji od rektalno primijenjenoga, a iz praktičnih razloga u kliničkoj praksi tada bismo radije koristili supozitorije (109,111). Tijekom razvoja post-ERCP pankreatitisa, visoki intraluminalni tlak pankreatičnih vodova dovodi do pritiska na tkivo i posljedično oštećenja mikrocirkulacije (114). Prema trenutno dostupnoj literaturi, hidracija u kombinaciji s NSAR učinkovitija je u prevenciji PEP-a u odnosu na bilo koju od tih terapija individualno (114). Nadalje, kombinacija velikih volumena otopine Ringerova laktata sa čepićem diklofenaka te kombinacija standardnog volumena fiziološke otopine i čepića indometacina pokazale su se učinkovitijima od samo čepića indometacina, ali ne i čepića diklofenaka u sprječavanju razvoja post-ERCP pankreatitisa (109). Po pitanju volumena nadoknade tekućine, različite studije se slažu: agresivna odnosno nadoknada velikim volumenima ima prednost nad standardnim volumenima u prevenciji PEP-a (109,115-116). Važno je napomenuti da je od navedenih studija samo jedna točno definirala agresivnu i standardnu hidraciju kao 50-150 odnosno 25-30 ml/kg tjelesne mase, referirajući se pritom na smjernice iz 2017.g. koje su objavili Mine i sur. (116-117).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja je retrospektivnom analizom podataka bolesnika izloženih ERCP-u u KBC Split tijekom 2020. i 2021. godine prikupljenih iz dostupne dokumentacije (povijesti bolesti, IBIS) utvrditi slijedeće:

1. Učestalost post-ERCP pankreatitisa;
2. Utjecaj premedikacije (rektalni supozitorij indometacina ili diklofenaka uz intravensku hidraciju) na razvoj post-ERCP pankreatitisa;
3. Vrstu i učestalost ostalih neželjenih ishoda ERCP-a;
4. Eventualne teritorijalne specifičnosti/razlike prvenstveno u indikacijama (vrsta, učestalost) među bolesnicima iz različitih županija;
5. Usporediti rezultate s onima iz sličnih studija.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

Kao izvor podataka korištena je dostupna medicinska dokumentacija bolesnika kojima je u razdoblju od 1. siječnja 2020. do 31. prosinca 2021. godine učinjena ERCP radi uobičajenih indikacija. Podatci su dobiveni iz arhiviranih povijesti bolesti i podataka dostupnih u informacijskom sustavu ustanove (IBIS).

Provođenje istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo KBC-a Split. Plan istraživanja usklađen je s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks.

Izdvojili smo podatke za ukupno 841 učinjenih ERCP-a. Napomenuti je da je broj učinjenih postupaka bio nešto veći, no te bolesnike nismo uključili u istraživanje zbog nedorečenosti podataka. U istraživanje nisu uključeni ni oni bolesnici kojima je postupak učinjen hitno u fazi aktivnog akutnog pankreatitisa, a zbog nemogućnosti jasne procjene u kojoj je mjeri riječ o izvornoj bolesti, a u kojoj mjeri o novoj, postupkom induciranoj bolesti.

Svi relevantni podatci prema postavljenom cilju (ciljevima) istraživanja izdvojeni su iz dostupne dokumentacije. Tako su izdvojeni opći demografski podatci (dob, spol), terapija koju su bolesnici dobili prije postupka, s posebnim naglaskom na premedikaciju (premedikacija, antibiotici, antisekretorni lijekovi), indikaciju za ERCP, primjenu sfinkterotomije tijekom izvođenja postupka, ishode ERCP-a (bez komplikacija, post-ERCP pankreatitis, krvarenje, perforacija, potreba za hitnim kirurškim zahvatom i neuspjeh postupka), ustanovu iz koje su ispitanici upućeni u KBC Split radi ERCP-a, laboratorijske parametre prije i poslije ERCP-a (amilaza, lipaza, bilirubin – ukupni, direktni i indirektni, alkalna fosfataza, alanin-aminotransferaza, aspartat-aminotransferaza, gama-glutamilttransferaza).

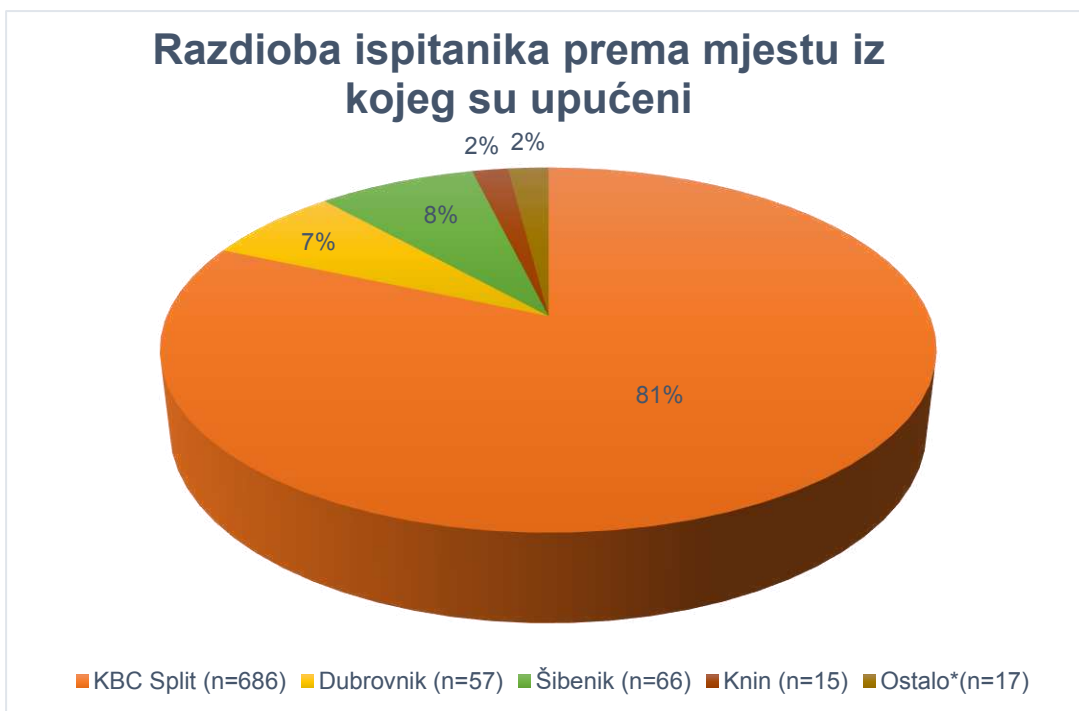
Za potrebe statističke obrade prikupljeni podatci su uneseni u Excel tablicu. Podatci su zatim obrađeni u MedCalc programu (v20.110, MedCalc Software, Ostend, Belgija). Kvalitativne i kvantitativne podatke usporedili smo koristeći se  $\chi^2$  i Kruskal-Wallis testovima. Razdiobu kvantitativnih podataka prikazali smo medijanima (Q1-Q3, min-maks). Interpretaciju rezultata temeljili smo na razini statističke značajnosti od  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**



**Slika 1.** Razdioba ispitanika prema spolu

Medijan životne dobi ispitanika iznosio je 73 godine (Q1-Q3: 63-81; min-maks.: 20-99). Medijan životne dobi žena iznosi 74 god. (Q1-Q3: 63-82; min-maks.:20-99), a muškaraca 72 god. (Q1-Q3:63-80;min-maks.: 23-96). Između muškaraca i žena nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na dob ( $Z=1,52$ ;  $P=0,129$ ).



**Slika 2.** Razdioba ispitanika prema mjestu iz kojeg su upućeni u KBC Split

\*Zadar, Mostar i pacijenti upućeni iz BiH bez navedene zdravstvene ustanove ili mjesta.



**Tablica 1.** Razdioba ispitanika prema indikaciji za ERCP

<b>Indikacija</b>	<b>N (%)</b>
Rijetke indikacije <sup>†</sup>	15 (1,8)
Akutni kolangitis	26 (3,1)
Koledokolitijaza	454 (54,4)
Opstruktivski ikterus nepoznate etiologije	81 (9,7)
Tumor glave gušterače	92 (11,0)
Tumor žučnih vodova	53 (6,3)
Stenoza žučovoda zbog ektramuralne kompresije i/ili infiltracije	26 (3,1)
Ampularni tumori	11 (1,3)
Nedefinirana opstrukcija žučnog kanala	10 (1,2)
Nedefinirana dilatacija duktusa koledokusa bez vidljivog supstrata	17 (2,0)
Akutni ili recidivirajući pankreatitis	9 (1,1)
Promjena prethodno postavljenog bilijarnog stenta	41 (4,9)

<sup>†</sup> Kolelitijaza, akutni kolecistitis, primarni sklerozirajući kolangitis, sindrom preklapanja autoimunog hepatitisa i primarnog sklerozirajućeg kolangitisa, bilijarni leak nakon kolecistektomije, pseudociste pankreasa i kamenci duktusa cistikusa



**Slika 3.** Razdioba ispitanika prema primjeni sfinkterotomije

Među učinjenim operativnim zahvatima, najveći udio imala je sfinkterotomija (ukupno 78%).

**Tablica 2.** Broj (%) ispitanika prema spolu, premedikaciji i medijanu (Q1-Q3; min-maks.) dobi u odnosu na ishod ERCP-a (N=841).

	Ishodi				P
	Bez komplikacija (N=606)	Post-ERCP pankreatitis (N=86)	Neuspjeh (N=128)	Ostalo <sup>‡</sup> (N=20)	
Spol					
Muškarci	278 (46)	49 (57)	61 (48)	12 (60)	0,173 <sup>§</sup>
Žene	328 (54)	37 (43)	67 (52)	8 (40)	
Dob (godina)	73 (64-81; 20-99)	73 (62-82; 26-90)	73 (62-82; 26-90)	73 (62-82; 26-90)	0,670 <sup>  </sup>
Premedikacija					
Ne	379 (62)	51 (59)	81 (63)	7 (35)	0,089 <sup>§</sup>
Da	228 (38)	35 (41)	47 (37)	13 (65)	

<sup>§</sup>  $\chi^2$  test

<sup>||</sup> Kruskal-Wallis test

<sup>‡</sup> Perforacija, krvarenje, kombinacija perforacije i potrebe za hitnim kirurškim zahvatom, kombinacija perforacije i neuspjeha postupka, kombinacija krvarenja i neuspjeha postupka, kombinacija neuspjeha postupka i potrebe za hitnim kirurškim zahvatom, kombinacija perforacije, krvarenja, neuspjeha i potrebe za hitnim kirurškim zahvatom

ERCP je u visokom postotku (72%) završio bez komplikacija, dok je u 15% ispitanika postupak bio neuspješan (nemogućnost kanulacije pankreatikobilijarnog stabla, nemogućnost prikaza papile, položaj papile neprimjeren za kanulaciju...).

Ishodi ERCP nisu se značajno razlikovali među ispitanicima s obzirom na spol (P=0,173) i dob ispitanika (P=0,670), Tablica 2. Ujedno su rezultati našeg istraživanja pokazali da udio postupaka premedikacije u ERCP postupku nije bio različit s obzirom na ishod ERCP postupka (P=0,089, Tablica 2).

**Tablica 3.** Ishod ERCP-a s obzirom na najčešće indikacije za ERCP (koledokolitijaza, opstruktivski ikterus nepoznate etiologije, tumor glave gušterače); N (%)

	Indikacija za ERCP			<i>P</i> <sup>§</sup>
	Koledokolitijaza	Opstruktivski ikterus nepoznate etiologije	Tumor glave gušterače	
Ishod				
Bez komplikacija	343 (75,6)	60 (74,1)	55 (59,8)	
Post-ERCP pankreatitis	57 (12,6)	6 (7,4)	3 (3,3)	
Neuspjeh	41 (9)	15 (18,5)	29 (31,5)	<0,001
Ostalo <sup>‡</sup>	13 (2,9)	0	5 (5,4)	
Ukupno	454 (100)	81 (100)	92 (100)	

<sup>§</sup>  $\chi^2$  test

<sup>‡</sup> Perforacija, krvarenje, kombinacija perforacije i potrebe za hitnim kirurškim zahvatom, kombinacija perforacije i neuspjeha postupka, kombinacija krvarenja i neuspjeha postupka, kombinacija neuspjeha postupka i potrebe za hitnim kirurškim zahvatom, kombinacija perforacije, krvarenja, neuspjeha i potrebe za hitnim kirurškim zahvatom

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je u odnosu na najčešće indikacije, većina postupaka ERCP-a prošla bez komplikacija ( $P < 0,001$ , Tablica 3). Nadalje, rezultati ukazuju da je razmjerno najveća stopa neuspjeha ERCP-a zabilježena u skupini pacijenata upućenih zbog tumora glave gušterače (31,5%, Tablica 3). S druge strane, najveća stopa post-ERCP

pankreatitisa među istaknutim indikacijama zabilježena je u skupini pacijenata upućenih na ERCP zbog koledokolitijaze (12,6%, Tablica 3).

**Tablica 4.** Broj (%) ispitanika prema ishodu u odnosu na ustanove iz kojih su došli u KBC Split

Ishod	Ustanova		<i>p</i> <sup>§</sup>
	KBC Split (N=686)	Ostale ustanove (N=155)	
Bez komplikacija	491 (71,6)	116 (74,8)	
Post-ERCP pankreatitis	81 (11,8)	5 (3,2)	0,007
Neuspjeh	100 (14,6)	28 (18,1)	
Ostalo <sup>‡</sup>	14 (2)	6 (3,9)	

<sup>§</sup>  $\chi^2$  test

<sup>‡</sup> Perforacija, krvarenje, kombinacija perforacije i potrebe za hitnim kirurškim zahvatom, kombinacija perforacije i neuspjeha postupka, kombinacija krvarenja i neuspjeha postupka, kombinacija neuspjeha postupka i potrebe za hitnim kirurškim zahvatom, kombinacija perforacije, krvarenja, neuspjeha i potrebe za hitnim kirurškim zahvatom

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da postoji veća učestalost post-ERCP pankreatitisa između pacijenata iz KBC-a Split i pacijenata upućenih iz suradnih ustanova, pri čemu je niža stopa zabilježena u pacijenata iz suradnih ustanova (11,8% vs. 3,2%, Tablica 4).

**Tablica 5.** Broj (%) ispitanika prema indikacijama u odnosu na ustanove iz kojih su došli u KBC Split

Indikacije	Ustanova		<i>P</i> <sup>§</sup>
	KBC Split (N=686)	Ostale ustanove (N=155)	
Rijetke indikacije <sup>†</sup>	13 (1,9)	2 (1,3)	
Akutni kolangitis	21 (3,1)	5 (3,3)	
Koledokolitijaza	364 (53,1)	90 (60)	
Opstruktivski ikterus nepoznate etiologije	69 (10,1)	12 (8)	
Tumor glave gušterače	72 (10,5)	20 (13,3)	
Tumor žučnih vodova	48 (7)	5 (3,3)	
Stenoza žučovoda zbog ektramuralne kompresije i/ili tumorske infiltracije	20 (2,9)	6 (4)	
Ampularni tumori	9 (1,3)	2 (1,3)	0,130
Nedefinirana opstrukcija žučnog kanala	6 (0,9)	4 (2,7)	
Nedefinirana dilatacija duktusa koledokusa bez vidljivog supstrata	15 (2,2)	2 (1,3)	
Akutni ili recidivirajući pankreatitis	9 (1,3)	0	
Promjena prethodno postavljenog bilijarnog stenta	39 (5,7)	2 (1,3)	

<sup>§</sup>  $\chi^2$  test

<sup>†</sup> Kolelitijaza, akutni kolecistitis, primarni sklerozirajući kolangitis, sindrom preklapanja autoimunog hepatitisa i primarnog sklerozirajućeg kolangitisa, bilijarni leak nakon kolecistektomije, pseudociste pankreasa i kamenci duktusa cistikusa

Nismo dokazali značajnu razliku u učestalosti indikacija za ERCP između KBC-a Split i suradnih ustanova ( $P=0,130$ , Tablica 5).

## **5. RASPRAVA**

Tijekom dvogodišnjeg razdoblja, točnije od 1. siječnja 2020. do 31. prosinca 2021. godine u KBC Split u Zavodu za gastroenterologiju prvenstveno kao terapijski postupak ERCP je učinjena u 841 bolesnika.

Naime, ERCP je u biti dijagnostičko-terapijski postupak čije je provođenje povezano s rizikom od pojave neželjenih događaja od kojih je svakako za izdvojiti pojavu krvarenja u toku postupka, perforacije stijenke bilijarnog stabla i dvanaesnika, kao i pojavu post-ERCP pankreatitisa. Upravo zbog navedenoga ERCP se iznimno koristi u dijagnostičke svrhe, između ostalog zahvaljujući i razvoju drugih dijagnostičkih postupaka, manje agresivnih, sa znatno manje možebitnih komplikacija. Pri tome prvenstvo mislimo na MRCP i EUS. Dakle, ERCP je zadržana prvenstveno kao terapijski postupak najčešće namijenjena rješavanju opstrukcije bilijarnog stabla različite etiologije, kao i prikupljanju uzoraka za potrebe citološke i PH dijagnostike, uglavnom kod sumnje na novotvorine pankreatobilijarnog sustava.

Ovo istraživanje smo posvetili prvenstveno proučavanju komplikacija postupka, s osobitim naglaskom na pojavu post-ERCP pankreatitisa. Na tragu toga, od osobitog zanimanja su nam bile okolnosti od utjecaja na pojavu ove komplikacije, te na poseban način utjecaj premedakcije na smanjenje incidencije post-ERCP pankreatitisa.

Rezultati našeg istraživanja nisu pokazali razliku u učestalosti ERCP-a u ovisnosti o dobi i spolu.

Indikacija za ERCP u otprilike 18% bolesnika postavljena je izvan ustanove izvođenja postupka, tj. KBC-a Split. Glavnina, 15 % bolesnika, upućena je iz OB Dubrovnik i OB Šibenik, a preostali iz ostalih suradnih ustanova KBC-a Split (OB Zadar, OB Knin, KBC Mostar). Rezultati našeg istraživanja nisu dokazali statistički značajnu razliku u razdiobi ispitanika prema indikaciji obzirom na ustanovu iz koje dolaze, što bi moglo ukazati da ne postoje teritorijalno specifični čimbenici rizika u indikacijama za ERCP. Međutim uočili smo statistički značajnu razliku u učestalosti post-ERCP pankreatitisa među vanjskim bolesnicima koja je bila veća u bolesnika KBC-a u odnosu na bolesnike koji su došli na ERCP iz drugih ustanova.

Među bolesnicima uključenim u ovo istraživanje najčešća indikacija za izvođenje ERCP bila je koledokolitijaza, zatim dokazani ili suspektni, nedovoljno definirani tumori glave



gušterače, a potom opstruktivna žutica neodređenog, nepoznatog uzroka. Sve ostale indikacije bile su zastupljene u manje od 10% bolesnika upućenih na ERCP.

Većina bolesnika izloženih ERCP-u su prije postupka različito dugo vremena liječeni antisekretornim lijekovima (21%) i antibioticima (5%), mahom kombinacijom ovih lijekova (62%), a jedan manji dio bolesnika, točnije 12 % ispitanika, prije postupka nije dobivao ništa od navedenoga. Napomenuti je da se u dostupnoj literaturi ne spominje vrijednost navedene terapije u prevenciji PEP-a.

Zanimljivo je napomenuti da je pak premedikacija provedena u razmjernog manjeg dijela bolesnika, točnije jasni podaci o premedikaciji nazočni su u dokumentaciji 32% bolesnika u našem istraživanju. Među pacijentima koji su dobili premedikaciju ona se u pravilu sastojala od hidracije fiziološkom otopinom (0,9% NaCl) i rektalnom primjenom 50 mg diklofenaka u obliku čepića, a iznimno rijetko 100 mg indometacina u obliku čepića što je posljedica nedostupnosti lijeka u spomenutom obliku na tržištu. Obzirom na rezultate dostupnih studija čini se da je na temelju tih preporuka primjena premedikacije u istraživanoj populaciji bila nedovoljna, doze NSAR bile su manje od preporučenih, dok je primjena Ringerovog laktata srazmjerno rijetko zastupljena u odnosu na fiziološku otopinu (109, 114-116).

U kontekstu teme ovoga rada svakako su zanimljivi krajnji ishodi provedenog postupka. Na temelju prikupljenih podataka utvrdili smo da je postupak protekao bez komplikacija u 72% bolesnika. Premda postupak ERCP-a nije bio uspješan u 15% bolesnika, a takav ishod ne možemo smatrati komplikacijom, onda je razvidno da se komplikacija nije razvila u 87% bolesnika izloženih ERCP postupku.

PEP je zabilježen u 10% naših bolesnika, pri čemu je njih 8,4% imalo klinički blagu sliku, a u 1,8% bolesnika došlo je do pojave komplikacija, pri čemu je 41% bolesnika primilo premedikaciju dok je 59% bilo bez premedikacije. Na temelju apsolutnih brojeva zaključujemo da je premedikacija povezana s manjom učestalošću PEP-a, premda nismo našli statistički značajnu povezanost premedikacije sa ishodom ERCP postupka. Podatci u dostupnoj literaturi govore za značajno manju učestalost PEP-a, u prosjeku 2-5% (96). Iznimno, u nekim radovima, navodi se i znatno veća, do 9,7%, no napomenuti je da je riječ o rezultatima u bolesnika koji nisu dobili nikakvu profilaksu (58).

U našem istraživanju PEP je razvilo nešto više muškaraca nego žena, a kako je ukupan broj muškarac izložen postupku bio nešto veći to se spolno uvjetovana predispozicija ne čini vjerojatnom. Objašnjenja za znatno manju učestalost PEP-a u skupini bolesnika upućenih iz drugih centara nemamo, no ona je na razini očekivanog obzirom na izvješća iz različitih studija (56-57, 60-64, 68, 95-96). S druge strane, učestalost PEP-a među bolesnicima inicijalno primljenim u KBC Split je bila značajno veća od očekivane. Rezultati ovog našeg retrospektivnog istraživanja mogli bi se obzirom na veličinu uzorka usporediti s prospektivnom studijom grupe kanadskih autora (68). Spomenuta studija učinjena u tercijarnim centrima promatrala je različite pokazatelje vezane za samo izvođenje postupka, ishode, naravno uključujući i komplikacije (68). Ono što bi smo izdvojili svakako je puno veći udio uspješnih postupaka, točnije 90,1%, dok je učestalost PEP-a bila 4,9%, također značajno manja i na razini objavljenoj u sličnim studijama (56-57, 60-64, 68, 95-96).

## **6. ZAKLJUČCI**

Retrospektivnom analizom podataka prikupljenih iz postojeće medicinske dokumentacije za dvije kalendarske godine, 2020. i 2021., utvrdili smo da je u Zavodu za gastroenterologiju ERCP učinjena 841 put.

Iz rezultata našeg istraživanja možemo zaključiti sljedeće:

1. Učestalost post-ERCP pankreatitisa u našem istraživanju iznosila je 10%.
2. Ovim istraživanjem nismo dokazali statistički značajnu povezanost pojave PEP-a i primjene premedikacije.
3. ERCP je protekao bez komplikacija u 72% naših pacijenata. 15% postupaka ERCP-a bilo je neuspješno.
4. Nismo dokazali statistički značajnu razliku u indikacijama za ERCP među bolesnicima iz KBC-a Split te onima koji su upućeni iz drugih suradnih ustanova KBC-a Split. Međutim, dokazali smo statistički značajnu razliku u učestalosti PEP-a između bolesnika iz KBC-a Split i bolesnika koji su upućeni iz suradnih ustanova KBC-a Split pri čemu je učestalost bila veća među bolesnicima iz KBC-a Split.
5. Rezultati našeg istraživanja ukazuju na veću pojavnost post-ERCP pankreatitisa u odnosu na dosadašnja istraživanja.

## **7. LITERATURA**

1. Haas SL, Lindberg G, Rangelova E. Physiology of the Normal Pancreas. U: Löhr M, Andrén-Sandberg Å, urednici. Pancreatitis – Diagnosis and Therapy. Prvo izdanje. Bremen: UNI-MED; 2011. str. 41-6.
2. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, Tanyingoh D i sur. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022;162(1):122-34.
3. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1972-81.
4. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2006;33(4):323-30.
5. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252-61.
6. Pandol SJ, Lugea A, Mareninova OA, Smoot D, Gorelick FS, Gukovskaya AS i sur. Investigating the pathobiology of alcoholic pancreatitis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35(5):830-7.
7. Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County. A study in a defined german population. *Pancreatology*. 2002;2(5):469-77.
8. Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology*. 2007;132(3):1127-51.
9. Dufour MC, Adamson MD. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2003;27(4):286-90.
10. Nitsche C, Maertin S, Scheiber J, Ritter CA, Lerch MM, Mayerle J. Drug-induced pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(2):131-8.
11. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(6):648-61.
12. Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut*. 1995;37(4):565-7.
13. Eland IA, van Puijenbroek EP, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated acute pancreatitis: twenty-one years of spontaneous reporting in The Netherlands. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2417-22.
14. Andrén-Sandberg Å, Haas SL, Rangelova E. Physiology of Acute and Chronic Pancreatitis. U: Löhr M, Andrén-Sandberg Å, urednici. Pancreatitis – Diagnosis and Therapy. Prvo izdanje. Bremen: UNI-MED;2011. str. 47-62.

15. Wilson C, Imrie CW. Changing patterns of incidence and mortality from acute pancreatitis in Scotland, 1961-1985. *Br J Surg.* 1990;77(7):731-4.
16. Hamada S, Masamune A, Shimosegawa T. Management of acute pancreatitis in Japan: Analysis of nationwide epidemiological survey. *World J Gastroenterol.* 2016;22(28):6335-44.
17. Otsuki M, Takeda K, Matsuno S, Kihara Y, Koizumi M, Hirota M i sur. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(35):5798-805.
18. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Kamei K, Satoi S, Sawa H i sur. Utility of the new Japanese severity score and indications for special therapies in acute pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2009;44(5):453-9.
19. Yadav D, Ng B, Saul M, Kennard ED. Relationship of serum pancreatic enzyme testing trends with the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas.* 2011;40(3):383-9.
20. GBD 2016 Alcohol and Drug Use Collaborators. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(12):987-1012.
21. Munigala S, Yadav D. Case-fatality from acute pancreatitis is decreasing but its population mortality shows little change. *Pancreatol.* 2016;16(4):542-50.
22. Sadr-Azadi O, Orsini N, Andrén-Sandberg Å, Wolk A. Abdominal and total adiposity and the risk of acute pancreatitis: a population-based prospective cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):133-9.
23. Hang S, Qiwen B, Ying J, Wei A, Chaoyang T. Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(12):1136-43.
24. Sempere L, Martinez J, de Madaria E, Lozano B, Sanchez-Paya J, Jover R i sur. Obesity and fat distribution imply a greater systemic inflammatory response and a worse prognosis in acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2008;8(3):257-64.
25. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C i sur. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766-81.
26. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG i sur. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis – 2012:

revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.

27. Albiin N, Andrén-Sandberg Å, Arnelo U, Azodi O, Blomberg J, Dlugosz A, Haas SL, Kartalis N, Löhr M, Noel R, Swahn F. Acute Pancreatitis. U: Löhr M, Andrén-Sandberg Å, urednici. *Pancreatitis – Diagnosis and Therapy*. Prvo izdanje. Bremen: UNI-MED; 2011. str. 90-155.

28. World Health Organization [Internet]. Ženeva, CHE: WHO; 2021. Obesity and overweight [citirano 5. listopada 2022]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

29. Clavien PA, Robert J, Meyer P, Borst F, Hauser H, Herrmann F i sur. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg*. 1989;210(5):614-20.

30. Hiatt JR, Calabria RP, Passaro E Jr, Wilson SE. The amylase profile: a discriminant in biliary and pancreatic disease. *Am J Surg*. 1987;154(5):490-2.

31. Spechler SJ, Dalton JW, Robbins AH, Gerzof SG, Stern JS, Johnson W i sur. Prevalence of normal serum amylase levels in patients with acute alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1983; 28(10):865-9.

32. Brooks FP. Testing pancreatic function. *N Engl J Med*. 1972;286(6):300-3.

33. Gullick HD. Relation of the magnitude of blood enzyme elevation to severity of exocrine pancreatic disease. *Am J Dig Dis*. 1973;18(5):375-83.

34. Vissers RJ, Abu-Laban RB, McHugh DF. Amylase and lipase in the emergency department evaluation of acute pancreatitis. *J Emerg Med*. 1999;17(6):1027-37.

35. Weston N, Fernando U, Baskar V. Hypertriglyceridaemia – induced pancreatitis. *BMJ Case Rep*. 2013. doi:10.1136/bcr-2013-008722.

36. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(1):54-62.

37. Fallat RW, Vester JW, Glueck CJ. Suppression of amylase activity by hypertriglyceridaemia. *JAMA*. 1973;225(11):1331-4.

38. Lesser PB, Warshaw AL. Diagnosis of pancreatitis masked by hyperlipemia. *Ann Intern Med*. 1975;82(6):795-8.

39. Warshaw AL, Bellini CA, Lesser PB. Inhibition of serum and urine amylase activity in pancreatitis with hyperlipemia. *Ann Surg*. 1975;182(1):72-5.



40. Turner M, Jackson H, Harle R, Bohmer R, Reid DW. Atypical presentation of acute pancreatitis in a man with pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a case report. *J Med Case Rep.* 2010;4:275.
41. Gumaste V, Dave P, Sereny G. Serum lipase: a better test to diagnose acute alcoholic pancreatitis. *Am J Med.* 1992;92(3):239-42.
42. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician.* 2007;75(10):1513-20.
43. Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. *Lancet.* 2003;361(9367):1447-55.
44. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(2):463-9.
45. Smotkin J, Tenner S. Laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34(4):459-62.
46. Andersen AM, Novovic S, Ersbøll AK, Jorgensen LN, Hansen MB. Urinary trypsinogen-2 dipstick in acute pancreatitis. *Pancreas.* 2010;39(1):26-30.
47. Aysan E, Sevinc M, Basak E, Tardu A, Erturk T. Effectivity of qualitative urinary trypsinogen-2 measurement in the diagnosis of acute pancreatitis: a randomized, clinical study. *Acta Chir Belg.* 2008;108(6):696-8.
48. Guerra M, Gutiérrez L, Carrasco R, Arroyo A. Size and echogenicity of the pancreas in Chilean adults: echotomography study in 261 patients. *Rev Med Chil.* 1995;123(6):720-6.
49. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE i sur. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis". *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):710-5.
50. Petrov MS, Windsor JA. Classification of the severity of acute pancreatitis: how many categories make sense? *Am J Gastroenterol.* 2010;105(1):74-6.
51. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut.* 2004;53(9):1340-4.
52. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2006;93(6):738-44.
53. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2002;89(3):298-302.

54. Kim J. Training in Endoscopy: Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Clin Endosc.* 2017;50(4):334-9.
55. George S, Kulkarni AA, Stevens G, Forsmark CE, Draganov P. Role of osmolality of contrast media in the development of post-ERCP pancreatitis: a metanalysis. *Dig Dis Sci.* 2004;49(3):503-8.
56. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G i sur. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2020;52(2):127-49.
57. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F i sur. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(8):1781-8.
58. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM i sur. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(1):143-9.
59. Ferreira LE, Baron TH. Post-sphincterotomy bleeding: who, what, when, and how. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(12):2850-8.
60. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC i sur. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* 1991;37(3):383-93.
61. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ i sur. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med.* 1996;335(13):909-18.
62. Freeman ML. Understanding risk factors and avoiding complications with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003;5(2):145-53.
63. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F i sur. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 1998;48(1):1-10.
64. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M i sur. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(2):417-23.
65. Kim HJ, Kim MH, Kim DI, Lee HJ, Myung SJ, Yoo KS i sur. Endoscopic hemostasis in sphincterotomy-induced hemorrhage: its efficacy and safety. *Endoscopy.* 1999;31(6):431-6.

66. Leung JW, Chan FK, Sung JJ, Chung SC. Endoscopic sphincterotomy-induced hemorrhage: A study of risk factors and the role of epinephrine injection. *Gastrointest Endosc.* 1995;42(6):550-4.
67. Wilcox CM, Canakis J, Mönkemüller KE, Bondora AW, Geels W. Patterns of bleeding after endoscopic sphincterotomy, the subsequent risk of bleeding, and the role of epinephrine injection. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(2):244-8.
68. Forbes N, Koury HF, Bass S, Cole M, Mohamed R, Turbide C i sur. Characteristics and Outcomes of ERCP at a Canadian Tertiary Centre: Initial Results from a Prospective High-Fidelity Biliary Endoscopy Registry. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2020;4(2):78-83.
69. Cirocchi R, Kelly MD, Griffiths EA, Tabola R, Sartelli M, Carlini L i sur. A systematic review of the management and outcome of ERCP related duodenal perforations using a standardized classification system. *Surgeon.* 2017;15(6):379-87.
70. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC i sur. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(3):446-54.
71. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G i sur. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):41-54.
72. Mashiana HS, Dhaliwal AS, Sayles H, Dhindsa B, Yoo JW, Wu Q i sur. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in cirrhosis – a systematic review and meta-analysis focused on adverse events. *World J Gastrointest Endosc.* 2018;10(11):354-66.
73. Leal C, Prado V, Colan J, Chavez-Rivera K, Sendino O, Blasi A. Adverse Events and Acute Chronic Liver Failure in Patients With Cirrhosis Undergoing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Multicenter Matched-Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(1):89-97.
74. Sawas T, Bazerbachi F, Haffar S, Cho WK, Levy MJ, Martin JA i sur. End-stage renal disease is associated with increased post endoscopic retrograde cholangiopancreatography adverse events in hospitalized patients. *World J Gastroenterol.* 2018;24(41):4691-7.
75. Kim SB, Kim KH, Kim TN. Safety and Efficacy of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for Choledocholithiasis in Long-Term Dialysis: A Propensity Score Analysis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(11):3141-6.
76. Nakaji S, Hirata N, Matsui H, Shiratori T, Kobayashi M, Yoshimura S i sur. Hemodialysis is a strong risk factor for post-endoscopic sphincterotomy bleeding in patients with choledocholithiasis. *Endosc Int Open.* 2018;6(5):E568-74.

77. Tsai MC, Wang CC, Wang YT, Yang TW, Chen HY, Tseng MH i sur. Major bleeding risk of endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilatation in hemodialysis patients. *Saudi J Gastroenterol*. 2019;25(2):106-12.
78. Hori Y, Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S i sur. Feasibility of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related procedures in hemodialysis patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(3):648-52.
79. Park CH, Jung JH, Nam E, Kim EH, Kim MG, Kim JH i sur. Comparative efficacy of various endoscopic techniques for the treatment of common bile duct stones: a network meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(1):43-57.
80. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P i sur. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2019;51(5):472-91.
81. Liu Y, Su P, Lin Y, Lin S, Xiao K, Chen P i sur. Endoscopic sphincterotomy plus balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(6):937-45.
82. de Clemente Junior CC, Bernardo WM, Franzini TP, Luz GO, Dos Santos MEL, Cohen JM i sur. Comparison between endoscopic sphincterotomy vs endoscopic sphincterotomy associated with balloon dilation for removal of bile duct stones: A systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *World J Gastrointest Endosc*. 2018;10(8):130-44.
83. Xu L, Kyaw MH, Tse YK, Lau JY. Endoscopic sphincterotomy with large balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for bile duct stones: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2015. doi: 10.1155/2015/673103.
84. Jin PP, Cheng JF, Liu D, Mei M, Xu ZQ, Sun LM. Endoscopic papillary large balloon dilation vs endoscopic sphincterotomy for retrieval of common bile duct stones: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5548-56.
85. Hwang JC, Kim JH, Lim SG, Kim SS, Shin SJ, Lee KM i sur. Endoscopic large-balloon dilation alone versus endoscopic sphincterotomy plus large-balloon dilation for the treatment of large bile duct stones. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:15.
86. Mirjalili SA, Stringer MD. The arterial supply of the major duodenal papilla and its relevance to endoscopic sphincterotomy. *Endoscopy*. 2011;43(4):307-11.
87. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith LA i sur. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral

anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy*. 2016;48(4):385-402.

88. Leung WK, But DY, Wong SY, Tong TS, Liu KS, Cheung KS i sur. Prevention of post-sphincterotomy bleeding by proton pump inhibitor: A randomized controlled trial. *J Dig Dis*. 2018;19(6):369-76.

89. Maleux G, Bielen J, Laenen A, Heye S, Vaninbrouckx J, Laleman W i sur. Embolization of post-biliary sphincterotomy bleeding refractory to medical and endoscopic therapy: technical results, clinical efficacy and predictors of outcome. *Eur Radiol*. 2014;24(11):2779-86.

90. Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K, Jowell PS, Branch MS, Pappas TM i sur. ERCP-related perforations: risk factors and management. *Endoscopy*. 2002;34(4):293-8.

91. Weiser R, Pencovich N, Mlynarsky L, Berliner-Senderey A, Lahat G, Santo E i sur. Management of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related perforations: Experience of a tertiary center. *Surgery*. 2017;161(4):920-9.

92. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(1):80-8.

93. Takano S, Fukasawa M, Shindo H, Takahashi E, Hirose S, Fukasawa Y i sur. Risk factors for perforation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in post-reconstruction intestinal tract. *World J Clin Cases*. 2019;7(1):10-8.

94. Kwon CI, Song SH, Hahm KB, Ko KH. Unusual complications related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography and its endoscopic treatment. *Clin Endosc*. 2013;46(3):251-9.

95. Tryliskyy Y, Bryce GJ. Post-ERCP pancreatitis: Pathophysiology, early identification and risk stratification. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27 (1):149-54.

96. Obeidat AE, Mahfouz R, Monti G, Kozai L, Darweesh M, Mansour MM i sur. Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: What We Already Know. *Cureus*. 2022;14(1):e21773.

97. Testoni PA, Bagnolo F. Pain at 24 hours associated with amylase levels greater than 5 times the upper normal limit as the most reliable indicator of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2001;53(1):33-9.

98. Testoni PA, Bagnolo F, Caporuscio S, Lella F. Serum amylase measured four hours after endoscopic sphincterotomy is a reliable predictor of postprocedure pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(5):1235-41.
99. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J i sur. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Updated June 2014. *Endoscopy.* 2014;46(9):799-815.
100. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc.* 2004;59(7):845-64.
101. Chen JJ, Wang XM, Liu XQ, Li W, Dong M, Suo ZW i sur. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years. *Eur J Med Res.* 2014;19(1):26.
102. Ding X, Zhang F, Wang Y. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Surgeon.* 2015;13(4):218-29.
103. El Nakeeb A, El Hanafy E, Salah T, Atef E, Hamed H, Sultan AM i sur. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Risk factors and predictors of severity. *World J Gastrointest Endosc.* 2016;8(19):709-15.
104. Njei B, Sharma P, McCarty TR, Singh M, Haque L, Aslanian HR i sur. Cannabis Use Is Associated With Increased Risk of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: Analysis of the US Nationwide Inpatient Sample Database, 2004-2014. *Pancreas.* 2018;47(9):1142-9.
105. Tang Z, Yang Y, Yang Z, Meng W, Li X. Early precut sphincterotomy does not increase the risk of adverse events for patients with difficult biliary access: A systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(36):e12213.
106. Sundaralingam P, Masson P, Bourke MJ. Early Precut Sphincterotomy Does Not Increase Risk During Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients With Difficult Biliary Access: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(10):1722-9.
107. Testoni PA, Mariani A, Giussani A, Vailati C, Masci E, Macarri G i sur. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(8):1753-61.

108. Swahn F, Nilsson M, Arnelo U, Löhr M, Persson G, Enochsson L. Rendezvous cannulation technique reduces post-ERCP pancreatitis: a prospective nationwide study of 12,718 ERCP procedures. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):552-9.
109. Akshintala VS, Sperna Weiland CJ, Bhullar FA, Kamal A, Kanthasamy K, Kuo A i sur. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, intravenous fluids, pancreatic stents, or their combinations for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(9):733-42.
110. Shou-Xin Y, Shuai H, Fan-Guo K, Xing-Yuan D, Jia-Guo H, Tao P i sur. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs and pancreatic stents in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(42): e22672.
111. Serrano JPR, Jukemura J, Romanini SG, Aguilar PFG, de Castro JSL, Torres IT i sur. Nonsteroidal anti-inflammatory drug effectivity in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc*. 2020;12(11):469-87.
112. Yang J, Wang W, Liu C, Zhao Y, Ren M, He S. Rectal Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Postoperative Pancreatitis Prevention: A Network Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(4):305-13.
113. Dubravcsik Z, Hritz I, Keczer B, Novák P, Lovász BD, Madácsy L. Network meta-analysis of prophylactic pancreatic stents and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of moderate-to-severe post-ERCP pancreatitis. *Pancreatology*. 2021;21(4):704-13.
114. Márta K, Gede N, Szakács Z, Solymár M, Hegyi PJ, Tél B i sur. Combined use of indomethacin and hydration is the best conservative approach for post-ERCP pancreatitis prevention: A network meta-analysis. *Pancreatology*. 2021;21(7):1247-55.
115. Wang RC, Jiang ZK, Xie YK, Chen JS. Aggressive hydration compared to standard hydration with lactated ringer's solution for prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Surg Endosc*. 2021;35(3):1126-37.
116. Wu M, Jiang S, Lu X, Zhong Y, Song Y, Fan Z i sur. Aggressive hydration with lactated ringer solution in prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(16):e25598.

117. Mine T, Morizane T, Kawaguchi Y, Akashi R, Hanada K, Ito T i sur. Clinical practice guideline for post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2017;52(9):1013-22.



## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Istražiti incidenciju post-ERCP pankreatitisa (PEP) među bolesnicima koji su podvrgnuti tom postupku u KBC-u Split tijekom 2020. i 2021. godine. te istražiti postoji li povezanost s primjenom premedikacije (supozitorij diklofenaka ili indometacina uz intravensku hidraciju). Cilj nam je također bio utvrditi vrstu i učestalost ostalih neželjenih ishoda postupka, eventualne teritorijalne razlike indikacija i komplikacija ERCP-a među bolesnicima iz različitih županija te usporediti rezultate sa onima sličnih istraživanja.

**Ispitanici i postupci:** Promatrali smo razdoblje od 1. siječnja 2020. do 31. prosinca 2021. godine. Za spomenuti period izdvojili smo 841 ispitanika. Kriteriji isključenja bili su nedostupnost medicinske dokumentacije i aktivni akutni pankreatitis u vrijeme ERCP-a. Podatke smo prikupili iz arhiviranih povijesti bolesti te podataka dostupnih u informacijskom sustavu. Kvalitativne i kvantitativne podatke usporedili smo koristeći se  $\chi^2$  i Kruskal-Wallis testovima.

**Rezultati:** Tijekom promatranog razdoblja izveden je 841 postupak ERCP-a. Od ukupnog broja ispitanika, bilo je 400 (48%) žena i 441 (52%) muškaraca. Medijan životne dobi ispitanika iznosio je 73 godine (Q1-Q3: 63-81; min.-maks.: 20-99). Bilo je 18% vanjskih pacijenata (upućenih iz drugih suradnih ustanova KBC-a Split). Nije uočena statistički značajna razlika u indikacijama između drugih ustanova i KBC-a Splita, ali jest uočena statistički značajna razlika u incidenciji PEP-a ( $P=0,007$ ). U skupini ispitanika iz KBC-a Split ( $N=686$ ), 81 (11,8%) je razvilo PEP, a skupini vanjskih pacijenata ( $N=155$ ) PEP je razvilo njih 5 (3,2%). Najčešće indikacije za izvođenje ERCP-a bile su koledokolitijaza (54,4%), utvrđeni ili sumnjivi tumori glave gušterače (11%) te opstruktivna žutica neodređenog uzroka (9,7%). Premedikacija je primijenjena u 323 osobe (38%). Komplikacije se nisu razvile u 87% bolesnika izloženih ERCP-u, s tim da je 128 postupaka (15%; 95%CI 13-18%) bilo neuspješno. PEP se razvio u 86 bolesnika (10%; 95%CI 8-12%), među kojima je bilo 35 (41%) premediciranih, a 51 (59%) bez premedikacije. Nismo utvrdili statistički značajnu povezanost ishoda s premedikacijom ( $P=0,089$ ).

**Zaključci:** Rezultati našeg istraživanja nisu potvrdili povezanost primjene premedikacije s razvojem post-ERCP pankreatitisa. ERCP je protekao bez komplikacija u više od 80% slučajeva. Zabilježena je veća učestalost post-ERCP pankreatitisa (10%) u odnosu na dosadašnja istraživanja što je potrebno dodatno istražiti.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Post-ERCP pancreatitis: incidence, prophylaxis and outcomes among patients subjected to ERCP in KBC Split during 2020 and 2021.

**Objective:** To evaluate the incidence of post-ERCP pancreatitis (PEP) among patients who were subjected to that procedure in KBC Split during the years 2020 and 2021, and to explore if there is a correlation with the usage of premedication

(indomethacin or diclofenac suppository in combination with intravenous hydration). Our goals were also to determine the type and the incidence of other unwanted outcomes of the procedure, possible geographical differences in indications and complications of ERCP among patients from different counties and to compare our findings with those of other researchers.

**Subjects and methods:** We observed the period between January 1st 2020 and December 31st 2021. For that period, we have found 841 subjects. Exclusion criteria were the inavailability of medical records and active acute pancreatitis at the time of the procedure. Data was collected from the archived medical histories and documents available in the hospital information system. Qualitative and quantitative data was compared using  $\chi^2$  and Kruskal-Wallis tests.

**Results:** During the observed period of time, 841 procedure was performed. Out of the total number of subjects, there were 400 (48%) women and 441 (52%) men. Median of age was 73 years (Q1-Q3: 63-81; min.-max.: 20-99). There were 18% of outside patients (people sent from institutions cooperating with KBC Split). There was no statistically significant difference between other institutions and KBC Split in terms of indications; however, there was a statistically significant difference in terms of incidence of PEP ( $p=0.007$ ). Among the patients from KBC Split ( $N=686$ ), 81 (11.8%) developed PEP, whereas among the patients from other institutions ( $N=155$ ), the incidence was 5 (3.2%). The most common indications for performing ERCP were choledocolithiasis (54.4%), proven or suspected pancreatic head tumor (11%) and obstructive jaundice of undetermined cause (9.7%). Premedication was administered to 323 (38%) patients. Complications didn't occur in 87% of the patients subjected to ERCP, keeping in mind that 128 procedures (15%; 95%CI 13-18%) were unsuccessful. PEP developed in 86 patients (10%; 95%CI 8-12%), among whom 35 (41%) were premedicated and 51 (59%) weren't. We haven't found a statistically significant correlation between outcome and premedication ( $p=0.089$ ).

**Conclusions:** The results from our research haven't confirmed a correlation between using premedication and the development of post-ERCP pancreatitis. ERCP went by without complications in over 80% of the cases. The recorded incidence of post-ERCP pancreatitis was 10%, which is higher compared to previous scientific reports and requires further research.

## **10. ŽIVOTOPIS**

- Rođena 12. rujna 1997. godine u Zadru
- 2004.-2012. Osnovna škola Privlaka
- 2012.-2016. Gimnazija Jurja Barakovića
- Tijekom osnovne škole bavila se plesom, a tijekom srednje škole pjevanjem u školskom zboru
- Strani jezici: engleski i talijanski
- 2017.-2020. godine volontirala na studentskom radiju “Radio Kampus”, od čega 2 sezone kulturna urednica
- 2018.-2020. godine voditeljica emisije “Kroz bolonju i prašumu” na Radio Splitu, od čega jednu sezonu urednica emisije
- Interesi: kućni ljubimci, čitanje, glazba, pub kvizovi