

Usporedba učinkovitosti ceftazidima i diklofenak natrija u redukciji pankreatitisa nakon endoskopske retrogradne kolangiopankreatografije (ERCP) u pacijenata umjerenog rizika : randomizirano kontrolirano istraživanje

Blažević, Ivana

Doctoral thesis / Disertacija

2018

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:171:301002>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Blažević, dr.med.

USPOREDBA UČINKOVITOSTI CEFTAZIDIMA I DIKLOFENAK NATRIJA U
REDUKCIJI PANKREATITISA NAKON ENDOSKOPSKE RETROGRADNE
KOLANGIOPANKREATOGRAFIJE (ERCP) U PACIJENATA UMJERENOG
RIZIKA – RANDOMIZIRANO KONTROLIRANO ISTRAŽIVANJE

Doktorska disertacija

Split, 2018.

Ova doktorska disertacija je izrađena na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu, poslijediplomski sveučilišni studij Klinička medicina utemeljena na dokazima.

Istraživanje na kojemu temeljim doktorsku disertaciju sprovedeno je na Zavodu za gastroenterologiju, Klinika za Internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka.

Voditelj rada: doc.dr.sc. Goran Hauser, dr.med.

Veliko hvala mentoru doc.dr.sc. Goranu Hauseru na strpljenju, trudu, vremenu i podršci.

Hvala osoblju Zavoda za gastroenterologiju Klinike za internu medicinu KBC-a Rijeka bez čije pomoći istraživanje ne bi bilo sprovedeno.

Hvala članovima Stručnog povjerenstva doc. dr. Željku Puljizu, prof. dr. Miroslavu Šimuniću i prof. dr. Marku Baniću na prijedlozima i konstruktivnim komentarima.

Hvala mojoj obitelji, mami, tati i bratu na strpljenju, moralnoj i financijskoj podršci i razumijevanju.

Hvala Ivani Plavšić, Ani Tancabel Mačinković i Petri Šverko što su bile uz mene kada je nedostajalo ideja i što su bile tu u besanim noćima kada više nisam mogla gledati u ekran.

Veliko hvala mome suprugu Danku koji me motivirao da upišem poslijediplomski doktorski studij bez čega ne bi bilo niti ove doktorske disertacije.

SADRŽAJ

1.	UVOD	5
1.1.	Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP)	8
1.2.	Upala gušterače (pankreatitis) nakon ERCP-a	22
1.3.	Etiologija pankreatitisa nakon ERCP-a	23
1.4.	Faktori rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a	24
1.5.	Prevenција razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a	27
1.5.1.	Nesteroidni prouuupalni lijekovi	28
1.5.2.	Antibiotici	29
1.5.2.1.	Ceftazidim	29
1.6.	Ostale komplikacije nakon ERCP-a	29
1.6.1.	Krvarenje	31
1.6.2.	Perforacija	31
1.6.3.	Infektivne komplikacije	32
1.6.3.1.	Upala žučnih vodova (kolangitis)	32

1.6.3.2. Upala žučnjaka (kolecistitis)	32
1.6.4. Kardiopulmonalne komplikacije	33
1.6.5. Ostale komplikacije	33
2. CILJ RADA I HIPOTEZE	34
2.1. Ciljevi istraživanja	34
2.2. Hipoteza istraživanja	34
3. ISPITANICI I POSTUPCI	35
3.1. Dizajn studije	35
3.2. Ispitanici	35
3.3. Postupci	36
3.4. Materijali	37
3.5. Protokol	37
3.6. Statistička raščlamba	38
4. REZULTATI	39
5. RASPRAVA	55

6.	ZAKLJUČCI	65
<hr/>		
7.	PRILOZI	66
<hr/>		
8.	LITERATURA	69
<hr/>		
9.	SAŽETAK	84
<hr/>		
10.	SUMMARY	86
<hr/>		
11.	ŽIVOTOPIS	87

POPIS OZNAKA I KRATICA

ERCP – Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija

NSAIL – Nesteroidni protuupalni lijekovi

CT – Kompjutorska tomografija

MR – Magnetska rezonanca

ASGE – Američko društvo za gastrointestinalnu endoskopiju

ESGE – Europsko društvo za gastrointestinalnu endoskopiju

KBC – Klinički bolnički centar

VAS – vizualno analogna skala

AST – aspartate transaminaza

ALT – alanine transaminaza

GGT – gama glutamiltransferaza

AP – alkalna fosfataza

ROC – analiza krivulje osjetljivosti (engl. Receiver-Operating-Characteristics)

AUC – površina ispod krivulje (engl. Area Under Curve)

CI – interval pouzdanosti (engl. Confidence Interval)

IQR – interkvartilni raspon

Md – medijan

SD – standardna devijacija

RR – relativni rizik

OR – omjer izgleda (engl. Odds Ratio)

i.v. – intravenozno

i.m. – intramuskularno

g – gram

mg – miligram

ml – mililitar

mg/l – miligrama po litri

NaCl – natrijev klorid

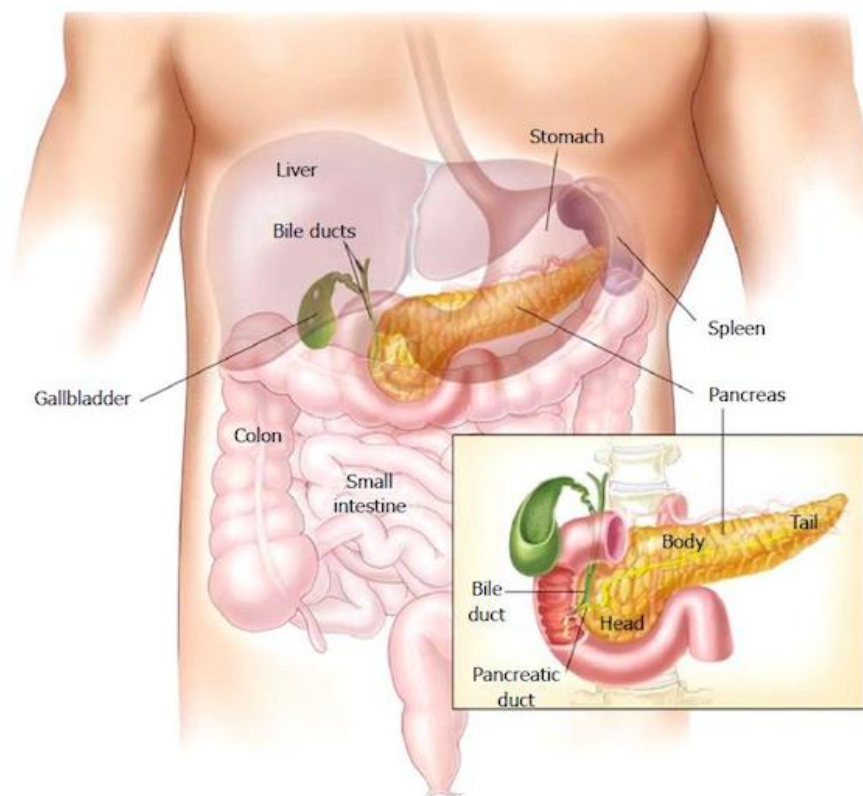
1. UVOD

Bolesti bilijanih i pankreatičnih vodova spadaju među najčešće bolesti digestivnog sustava. Procjena je da 10% - 15% odrasle populacije boluje od žučnih kamenaca, te da se godišnje manifestira oko jedan milion novih slučajeva (1,2). Procjenjuje se i da 6 od 100 000 ljudi boluje od kamenaca zajedničkog bilijarnog voda (3). Godišnje se u Sjedinjenim Američkim Državama dijagnosticira oko 57 400 novootkrivenih malignih bolesti gušterače, žučnog mjehura i ekstrahepatalnih bilijarnih vodova (3).

Bilijarna opstrukcija ima za posljedicu abnormalu funkciju jetre što se u bolesnika sa suspektom bilijarnom opstrukcijom prezentira alteriranim nalazima jetrenih enzima i testova funkcije jetre te sa simptomima kao što su žutica, taman urin, svijetla stolica, bol u desnom gornjem dijelu abdomena, mučnina, povraćanje, povišena tjelesna temperatura.

Opstrukcija žučnih i gušteračnih kanala posljedica je:

- žučnih kamenaca,
- novotvorina žučnjaka, žučnih vodova i gušterače,
- infekcija (stvaranje ožiljaka kao posljedica kroničnog pankreatitisa),
- ekstrahepatalnih i/ili intrahepatalnih striktura kao posljedica primarnog sklerozirajućeg kolangitisa,
- traume (oštećenje žučnog voda),
- komplikacija nakon kirurške kolecistektomije,
- opstrukcije voda izvana cistom ili hernijom zajedničkog žučnog voda (koledokokela),
- opstrukcije voda izvana pseudocistom gušterače.



Slika 1. Prikaz anatomskih odnosa gušterače, žučnog i pankreatičnog voda. © 2009. T. Winslow LLC Medical Illustration.

Bolesnici sa suspektnom patologijom bilijarnih i pankreatičnih vodova zahtijevaju adekvatnu dijagnostičku obradu kako bi se postavila točna dijagnoza bez čega adekvatno liječenje nije moguće.

Danas imamo više dijagnostičkih mogućnosti na raspolaganju:

- ultrazvuk (klasični ultrazvuk abdomena i endoskopsku ultrasonografiju - EUS),
- kompjutorsku tomografiju (CT),
- magnetsku rezonancu (MR),
- bilijarnu scintigrafiju (slikovna metoda radiofarmacima koju su specifični za bilijarne vodove),
- endoskopsku retrogradnu kolangiopankreatografiju (ERCP).

ERCP je jedina dijagnostička metoda koja ima i terapijske mogućnosti, a omogućava da se u velikog broja bolesnika mjesto opstrukcije odmah i sanira na način da se učini sfinkterektomija otvora glavnog žučovoda (4,5).

1.1. Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija

Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP) se prvi puta pojavila 1968. godine kao procedura za dijagnostiku bolesti žučnih i pankreatičnih vodova, da bi 1974. godine sa pojavom endoskopske sfinkterektomije postala dijagnostičko-terapijska procedura (6).

ERCP kombinira upotrebu endoskopije lumena gastrointestinalnog traka i primjenu fluoroskopije kako bi se dijagnosticirale i liječile bolesti žučnih i pankreatičnih vodova.

Kako bi se mogla napraviti ERCP procedura potrebno je imati video endoskopski stup (Slika 2) i duodenoskop (Slika 3).



Slika 2. Video endoskopski stup i duodenoskop.



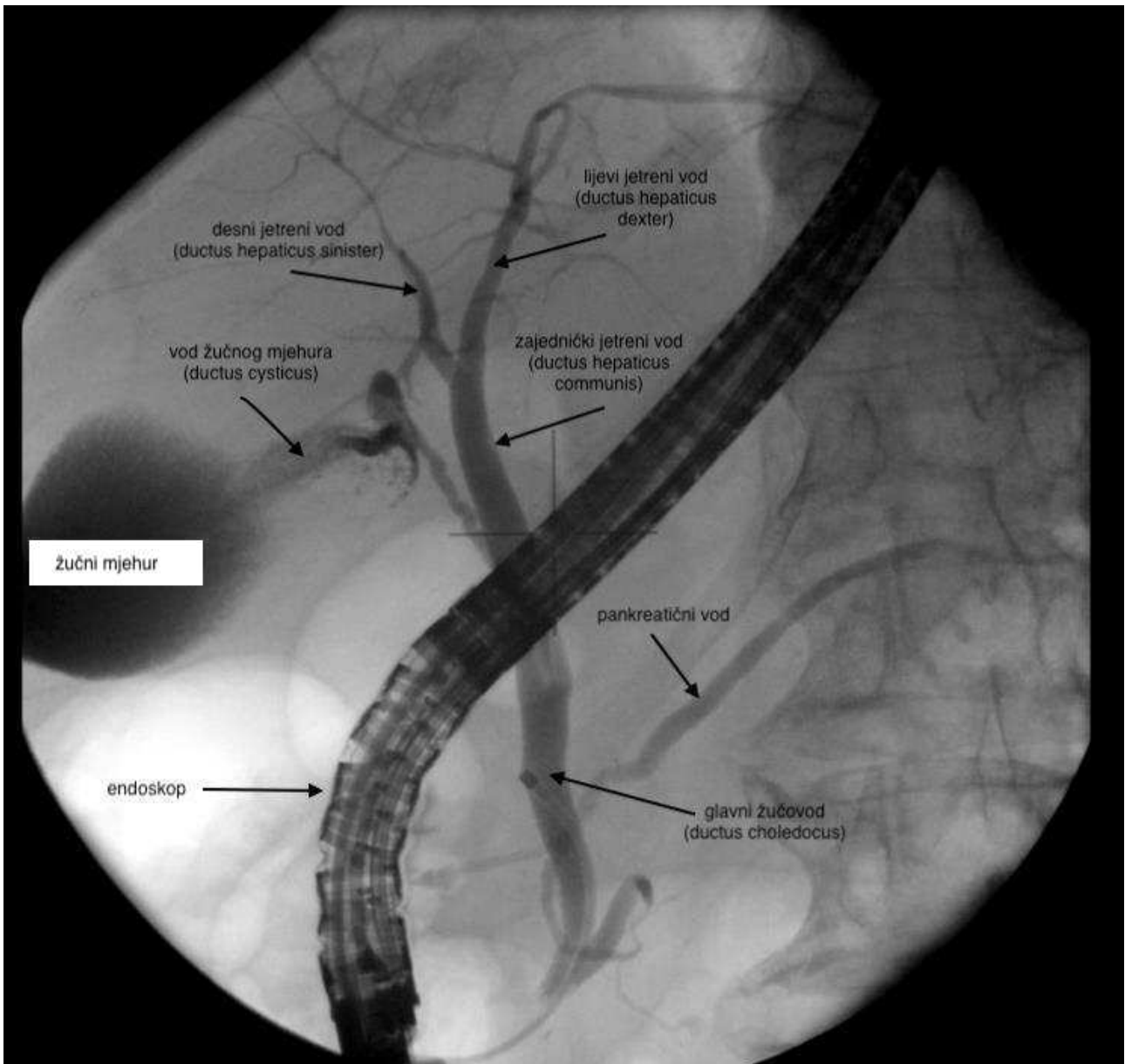
Slika 3. Duodenoskop.

Duodenoskop je savitljiva, osvijetljena cijev promjera oko 1,5 cm sa kamerom na kraju, a koja se uvodi kroz usta, preko jednjaka i želuca do dvanaesnika. U dvanaesniku se nalazi papila Vateri (Slika 4.) kroz koju se prođe kanilom koja se uvede kroz duodenoskop, te se ulazi u završni dio žučovoda gdje se aplicira rendgensko kontrastno sredstvo kako bi se upotrebom rendgenskog aparata prikazao izgled žučnih i gušteračnih vodova, te ustanovilo eventualno mjesto opstrukcije. Na Slici 5. je prikazan uredan ERCP nalaz po aplikaciji kontrastnog sredstva, na Slici 6. je prikazan primjer ERCP nalaza sa multiplom litijazom u žučnom mjehuru i vodu žučnog mjehura. Na Slici 7. je

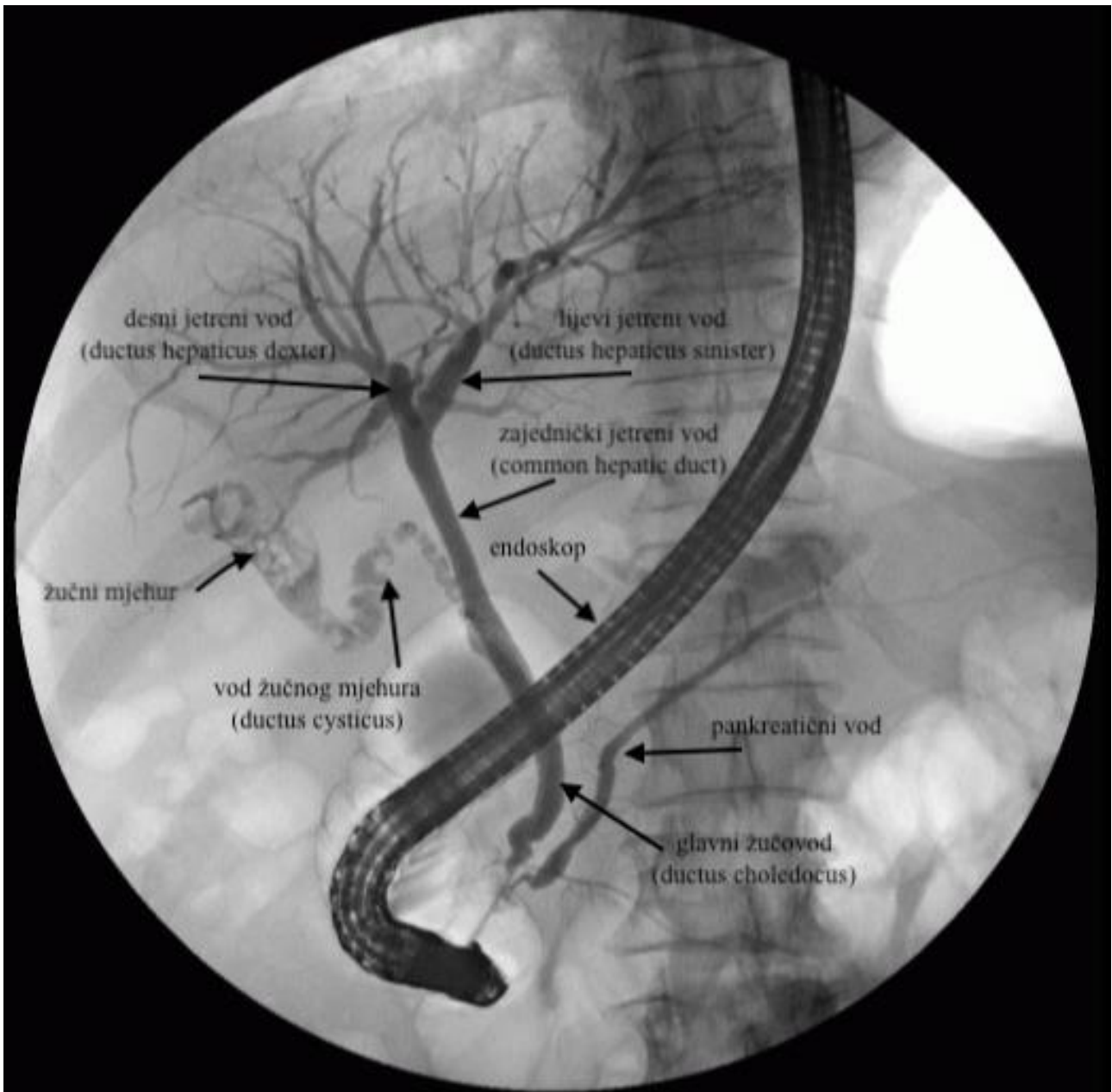
prikazan primjer ERCP nalaza primarnog sklerozirajućeg kolangitisa.



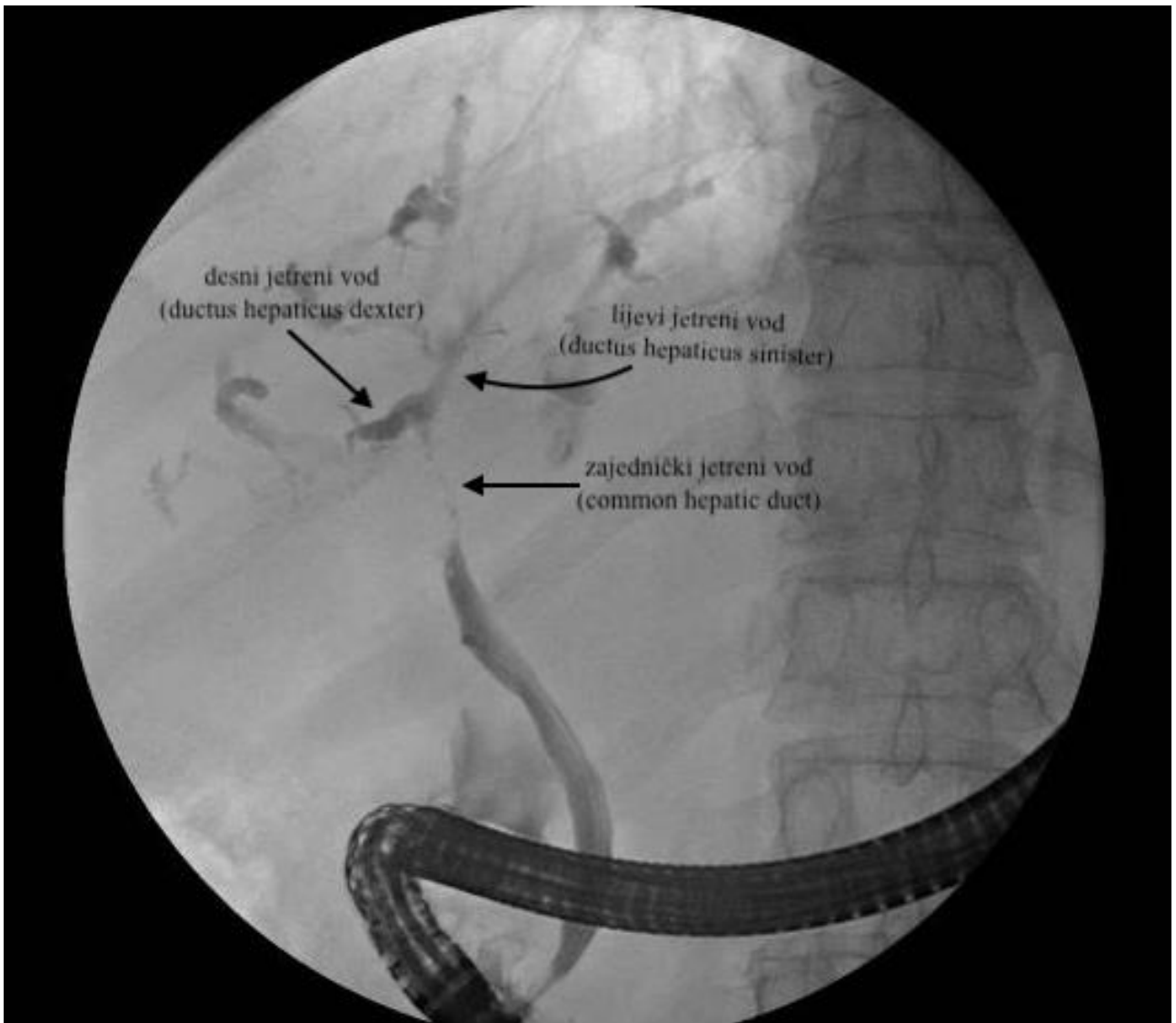
Slika 4. Endoskopski prikaz papile Vateri



Slika 5. Prikaz urednog ERCP nalaza po aplikaciji rendgenskog kontrastnog sredstva.



Slika 6. Prikaz ERCP nalaza sa multiplom litijazom u žučnom mjehuru i vodu žučnog mjehura.



Slika 7. Prikaz ERCP nalaza primarnog sklerozirajućeg kolangitisa.

Sfinkterektomija, koja je prikazana na Slici 8., je jedan od najčešće korištenih zahvata tijekom ERCP-a, a označava mali rez u papili Vateri kako bi se proširio otvor glavnog žučovoda i/ili pankreatičnog voda. Sfinkterektomija se izvodi kako bi se poboljšala drenaža ili uklonili kamenci iz vodova. Na taj način kamenci iz glavnog žučovoda ili pankreatičnog voda jednostavno ispadnu u crijevo. Za potrebe sfinkterektomije danas postoje različite vrste i veličine sfinkterektoma koje su prikazane na Slici 9.



Slika 8. ERCP sfinkterektomija.



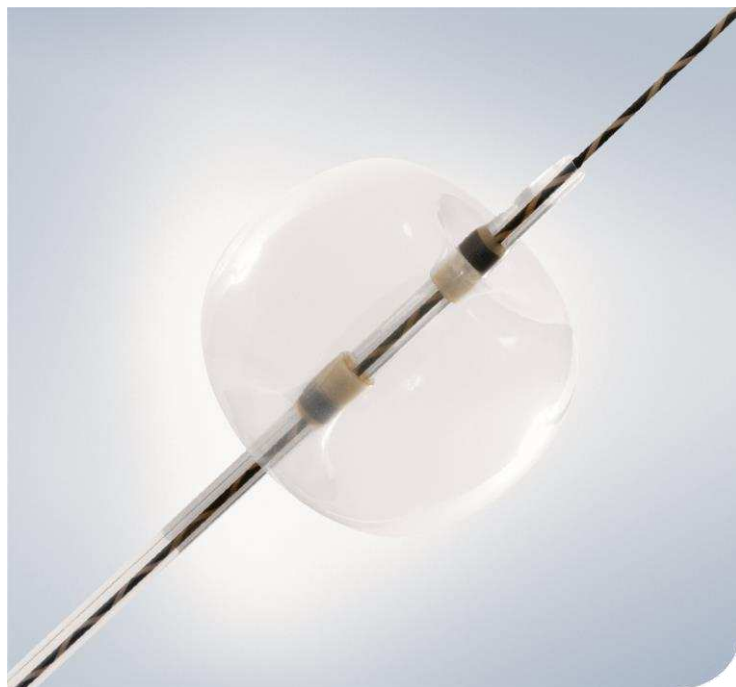
Slika 9. Različite vrste sfinkterektoma.

Ukoliko klasična endoskopska sfinkterektomija ne uspije, primjenjuje se takozvana papilotomija igličastim nožem koji je prikazan na Slici 10. Primjena igličastog noža kako bi se pristupilo glavnom žučovodu ili pankreatičnom vodu zahtijeva iskusnijeg operatera, te je procedura koja je povezana sa višom incidencijom komplikacija nakon zahvata kao što su pankreatitis nakon ERCP-a, krvarenje i perforacija nego klasična sfinkterektomija.

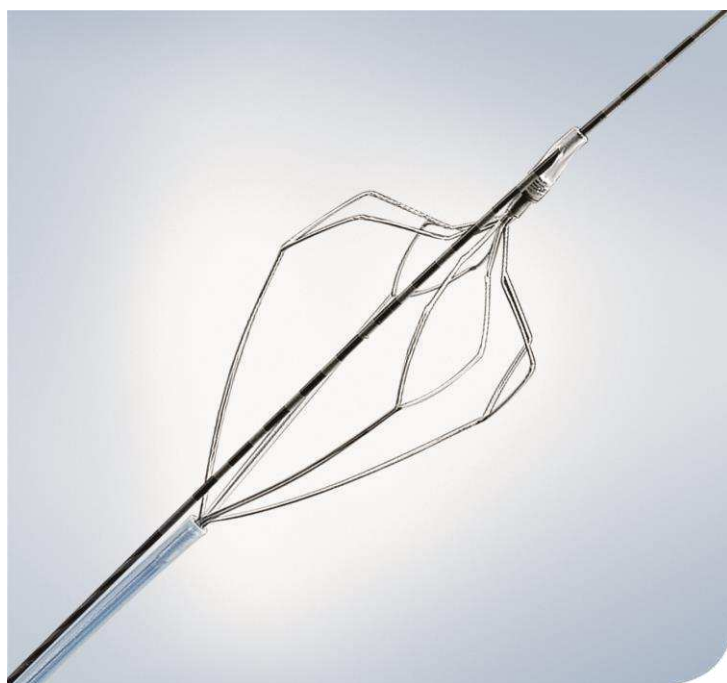


Slika 10. Igličasti nož.

Kako bi se odstranilo bilijarne kamence koji su zaostali iznad glavnog žučovoda, proširenje otvora papile Vateri nije dovoljno kao zaseban postupak, te se takvi kamenci odstranjuju primjenom balona za ekstrakciju kamenaca (Slika 11.), odnosno primjenom "Dormia" košare za ekstrakciju kamenaca (Slika 12.).

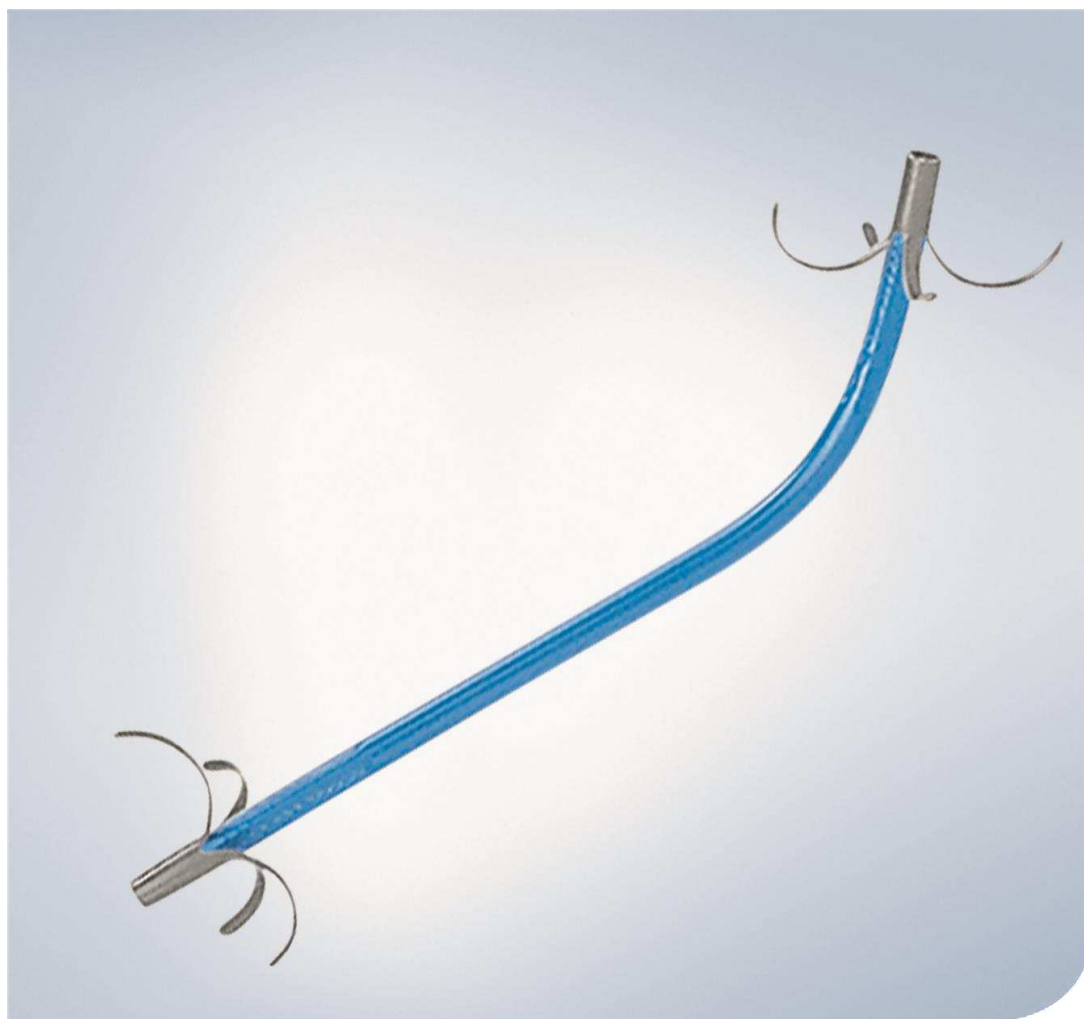


Slika 11. Balon za vađenje kamenaca.

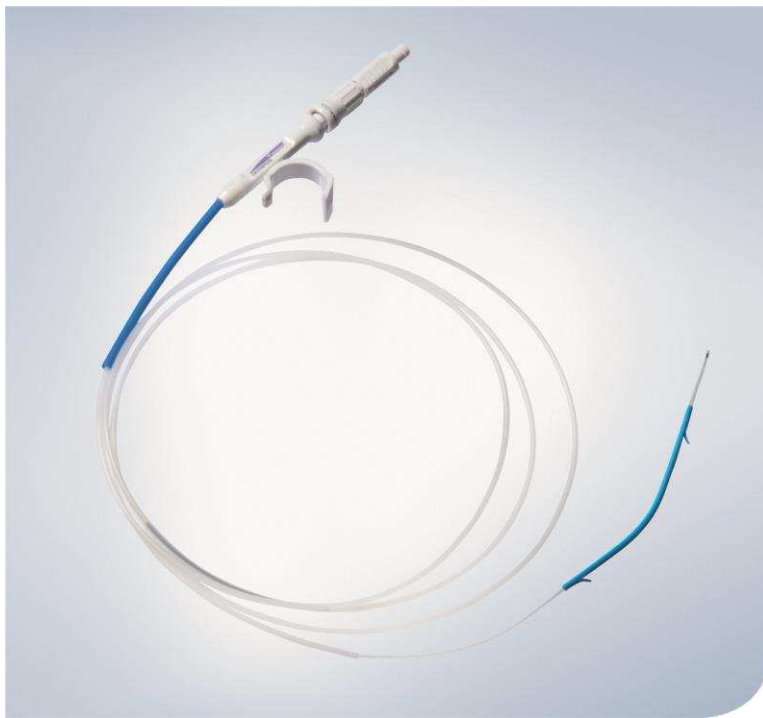


Slika 12. "Dormia" košara za izvlačenje kamenaca.

Jedan od češće korištenih zahvata u ERCP-u je i plasiranje stenta ili potpornice. Bilijarni stent (potpornica) je plasična cijev malog promjera i dužine koja se preko žice vodilice plasira u sužen ili začepljen vod kako bi se poboljšala drenaža iz tog voda. Pojedini stentovi su dizajnirani na način da sami migriraju u crijevo kroz nekoliko tjedana, dok je pojedine stentove potrebno ukloniti ili zamijeniti nakon 3-4 mjeseca. Postoje i stentovi koji se trajno plasiraju, te su takvi stentovi rađeni od metala. Na Slici 13. prikazan je bilijarni stent, na Slici 14. prikazana je žica vodilica sa bilijarnim stentnom. Na Slici 15. je prikazan primjer stenta plasiranog u papilu Vateri. Na Slici 16. prikazan je primjer stenta plasiranog u glavni žučovod po aplikaciji kontrastnog sredstva.



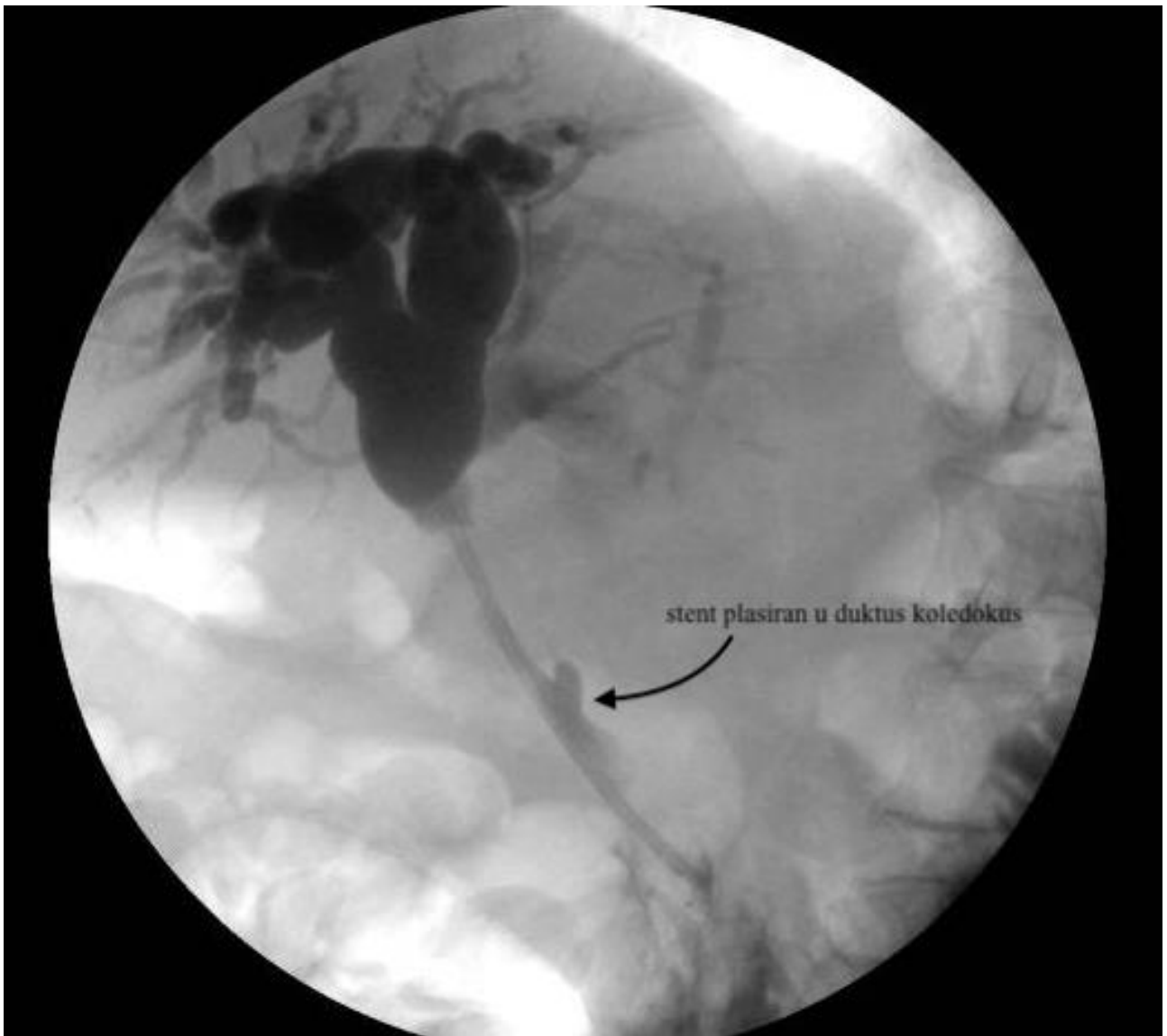
Slika 13. Bilijarni stent tipa "Soehendra Tannenbaum".



Slika 14. Žica vodilica i bilijarni stent.



Slika 15. Stent plasiran u papilu Vateri.



Slika 16. ERCP prikaz stenta plasiranog u glavni žučovod (ductus choledocus).

Kako bi se tijekom ERCP zahvata uzeli brisovi za potrebe citoloških analiza koristi se četkica za uzimanje brisova koja je prikazana na Slici 17.



Slika 17. Četkica za uzimanje brisova za potrebe citoloških analiza.

ERCP je zahvat koji se primjenjuje u bolesnika sa simptomima bolesti pankreatičnih i/ili bilijarnih vodova kao što su žutica, bol u trbuhu, gubitak na tjelesnoj težini i sl. Primjenjuje se i kako bi se razjasnili ili nadopunili abnormalni laboratorijski nalazi i nalazi slikovnih pretraga kao što su ultrazvuk ili CT (npr. kamenci u žučnim vodovima ili novotvorine pankreatičnih ili žučnih vodova). Kamenci žučnih vodova ERCP-om mogu biti dijagnosticirani, ali i uklonjeni iz žučnih vodova. Kod novotvorina žučnih i pankreatičnih vodova ERCP se može primijeniti kako bi se postavila konačna dijagnoza (biopsija, bris), odnosno u slučaju da novotvorina uzrokuje opstrukciju vodova ERCP se može primijeniti kako bi se plasirao stent u vodove i ponovno uspostavio protok žuči što bolesniku uvelike poboljšava kvalitetu života. ERCP-om se mogu ukloniti i kamenci iz pankreatičnih vodova (7).

Terapijske mogućnosti ERCP-a su:

- ekstrakcija kamenca iz žučnih puteva,
- postavljanje stenta u žučne i pankreatične vodove kako bi se osigurala prohodnost u slučaju sužavanja žučnih kanala kao posljedice npr. tumorskog procesa, benigne strikture ili kogentialne abnormalnosti bilijarnog sustava,
- uzimanje biopsije za patohistološke pretrage,
- liječenje pseudocista pankreasa,
- liječenje benignih kolekcija pankreasa (7,8).

Sukladno smjernicama Američkog društva za gastrointestinalnu endoskopiju (ASGE) indikacije za ERCP kod bolesti bilijarnog sustava su:

- procjena i liječenje bilijarne opstrukcije posljedično kolelitijazi,
- liječenje koledokolitijaze,
- procjena i liječenje bilijarnih striktura (maligne strikture, benigne strikture, kongenitalne abnormalnosti bilijarnog sustava),
- postoperativne komplikacije,

- procjena i liječenje disfunkcije Odijevog sfinktera u selektiranih bolesnika, te dijagnostika malignih bolesti žučnih vodova (biopsija) (4,6).

Indikacije za ERCP sukladno ASGE smjernicama za bolesti gušterače su:

- procjena i moguće liječenje bolesnika sa rekurentnim pankreatitisom nepoznate etiologije,
- procjena i liječenje simptomatskih striktura posljedično kroničnom pankreatitisu,
- procjena i liječenje simptomatske litijaze pankreatičnih vodova,
- liječenje simptomatske pseudociste pankreasa i benignih kolekcija pankreasa,
- dijagnostika malignih bolesti pankreasa (biopsija) (4,6).

Apsolutne kontraindikacije za ERCP su:

- odbijanje bolesnika da se podvrgne proceduri,
- kardiopulmonalno ili neurološki nestabilan bolesnik,
- postojanje perforacije crijeva (7).

1.2. Upala gušterače (pankreatitis) nakon ERCP-a

Pankreatitis nakon ERCP-a je najčešća komplikacija zahvata koja je povezana sa značajnim morbiditetom, povremenim mortalitetom, produljenom hospitalizacijom i povećanjem troškova liječenja (9–11). Iako se kod oko 75 % bolesnika nakon zahvata u laboratorijskim nalazima prati porast vrijednosti serumskih pankreatičnih enzima (amilaza i lipaza) (12), isto ne znači i nužno razvoj pankreatitisa. Prema konsenzusu iz 1991. godine pankreatitis nakon ERCP-a je definiran kao novonastala (ili značajno pogoršanje ranije postojeće) bol koja se javi unutar 24 sata od zahvata, lokalizirana u gornjem dijelu abdomena (epigastrij uz moguću propagaciju u leđa), a koja zahtijeva hospitalizaciju (ili produlji bolničko liječenje u već hospitaliziranih bolesnika) uz porast vrijednosti serumskih amilaza za dva do tri puta iznad referentnih vrijednosti (11,13,14).

Incidencija razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a prema literaturi varira od 2.1 do 24.4%, ovisno o faktorima rizika povezanim uz operatera, pacijenta i postupak ERCP-a, ali je u prospektivnim studijama u tercijarnim centrima potvrđena na razini od 5 do 10% (8,9,12,14,15). Cotton i suradnici su na 11 497 ERCP zahvata prijavili incidenciju pankreatitisa 2.6% (16). Christoforidis i suradnici su prijavili incidenciju pankreatitisa nakon ERCP-a 3.3% na uzorku od 513 ispitanika (17), a Testoni i suradnici su na 3 635 ERCP zahvata prijavili incidenciju od 3.8% (18). Freeman i suradnici su na uzorku od 1 963 ispitanika imali incidenciju pankreatitisa nakon ERCP-a 6.7% (19). Cheng i suradnici su na uzorku od 1 115 ERCP zahvata prijavili incidenciju pankreatitisa nakon ERCP-a 15.1% (10).

Pankreatitis nakon ERCP-a je u većini slučajeva po težini bolesti i kliničkoj slici blagi (45%) do umjereni (44%), međutim u 11% slučajeva je teški, od čega u 3% bolesnika završi sa smrtnim ishodom (8).

Iako je pankreatitis nakon ERCP-a u većini slučajeva po kliničkoj slici i težini bolesti blagi do umjereni, zahtijeva produljenu hospitalizaciju bolesnika, izaziva anatomske promjene gušterače, može zahtijevati i daljnje zahvate kao što su endoskopija ili laparoskopija, a može prouzročiti i pogoršanje bolesnikova općeg stanja što sve zajedno predstavlja i povećano financijsko opterećenje za bolnicu (14).

1.3. Etiologija pankreatitisa nakon ERCP-a

Mehanizam nastanka pankreatitisa nakon ERCP-a do sada još nije utvrđen, iako je predloženo više teorija o potencijalnom mehanizmu razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a. Danas najprihvaćenija teorija mehanizma razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a uključuje inicijalnu ozljedu gušterače što dovodi do rane aktivacije proteolitičkih enzima, posljedično čemu dolazi do razvoja upalne kaskade koja rezultira lokalnim i sistemskim posljedicama (8,11,20,21). U nekoliko studija je istaknuto kako bi fosfolipaza A2 mogla imati ključnu ulogu u inicijaciji upalne kaskade u akutnom pankreatitisu regulacijom različitih proupalnih medijatora, uključujući produkte arahidonske kiseline i faktore aktivacije trombocita (14,22,23).

Potencijalni uzroci inicijalne ozljede pankreasa mogli bi se svrstati u nekoliko skupina: mehanički, kemijski, hidrostatski, enzimatski i mikrobiološki (8).

Teorija mehaničke trauma opisuje spazam Odijeovog sfinktera ili edem pankreatičnih vodova zbog manipulacije endoskopskim instrumentima (produljeno vrijeme kanulacije pankreatičnog voda, ponovljeni pokušaji kanulacije pankreatičnog voda, višestruko injiciranje kontrastnog sredstva u pankreatični vod, termalna ozljeda zbog elektrokauterizacije tijekom sfinkterektomije) s posljedičnom opstrukcijom sekrecije pankreatičnih enzima i razvoja upale pankreasa (24,25).

Teorija kemijske ozljede opisuje visoku osmolalnost kontrastnog sredstva kao mogući uzrok inicijalne ozljede pankreasa (24,25).

Teorija hidrostatske ozljede objašnjava inicijalnu ozljedu pankreasa kao razvoj edema pankreasa posljedično nakupljanju stanične tekućine u interstinalnim prostorima zbog poremećaja staničnih membrana uzrokovanog manipulacijom instrumentima i kontrastnim sredstvom (24,25).

Jedna od predloženih teorija inicijalne ozljede pankreasa je i prerana aktivacija pankreatičnih probavnih enzima, odnosno aktivacija enzima unutar acinarnih stanica s posljedičnom lizom stanica, umjesto aktivacije unutar pankreatičnih vodova i duodenuma (25).

Mikrobiološki uzroci inicijalne ozljede pankreasa objašnjavaju se retrogradnim unosom crijevnih bakterija putem endoskopskih instrumenata i kontrastnog sredstva, te mogućom ascedentnom kolonizacijom bakterija iz probavne cijevi (8,26,27). U teoriji je moguće i da bakterijski enzimi i/ili toksini uzrokuju otpuštanje citokina s posljedičnom aktivacijom upalne kaskade i razvojem pankreatitisa (25).

1.4. Faktori rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a

Poznati faktori rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a se dijele na faktore rizika vezane uz bolesnika i faktore rizika vezane uz postupak ERCP-a.

Faktori rizika vezani uz bolesnika su:

- mlađa životna dob (< 45 god),
- ženski spol,
- disfunkcija Odijevog sfinktera,
- anamneza ranijeg pankreatitisa nakon ERCP-a,
- anamneza rekurentnih pankreatitisa,
- vrijednosti bilirubina unutar referentnih vrijednosti (12,13,28–32).

Masci i suradnici su objavili meta analizu faktora rizika za razvoj pankreatitisa nakon ERCP-a ukupno 15 prospektivnih kliničkih studija te su kao faktore rizika vezane uz bolesnika potvrdili sljedeće: disfunkcija Odijevog sfinktera (RR 4.09; 95 % CI 3.37-4.96; $P < 0.001$), ženski spol (RR 2.23; 95 % CI 1.75-2.84, $P < 0.001$) i anamneza ranijeg pankreatitisa (RR 2.46; 95 % CI 1.93-3.12, $P < 0.001$) (33). Freeman i suradnici su u svome istraživanju ustanovili da žene mlađe životne dobi sa urednim vrijednostima bilirubina i mogućom disfunkcijom Odijeva sfinktera imaju 10 puta veći rizik razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a (19). Kumulativni efekt multiplih faktora rizika potvrdili su u svom istraživanju i Trap i suradnici koji su primjetili da skoro svi bolesnici koji su razvili teški oblik pankreatitisa nakon ERCP-a su bile žene mlađe životne dobi sa anamnezom ponavljajuće boli u trbuhu uz uredne vrijednosti bilirubina u serumu bez nalaza bilijarne opstrukcije na ERCP-u (34).

Faktori rizika vezani uz postupak ERCP-a su:

- višestruki pokušaji kanulacije pankreatičnog kanala,
- sfinkterektomija pankreasa bez bilijarne sfinkterektomije,
- injiciranje kontrastnog sredstva u pankreatični kanal,
- iskustvo operatera (10,12,13,28,31,32).

Otežana kanulacija, odnosno višestruki pokušaji kanulacije papile rezultiraju traumom papile što je dokazano zaseban faktor rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a (8,9,19). Iako ESGE smjernice definiraju otežanu kanulaciju kao produljeno vrijeme pokušaja kanulacije (više od 5 minuta) odnosno više od 5 pokušaja kanulacije papile (35), u pojedinim prospektivnim studijama definirana je kao više od 10 uzastopnih neuspješnih pokušaja kanulacije (18,36,37).

Tehnike kanulacije bilijarnog i pankreatičnog voda također utječu na incidenciju razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a. Duboka kanulacija pankreatobilijarnog voda se može postići injiciranjem kontrastnog sredstva ili tehnikama kanulacije sa žicom vodilicom (35).

Tehnika injiciranja kontrastnog sredstva u biliopankreatične vodove uključuje inserciju vrha sfinkterotoma ili standardne ERCP kanile u papilarni otvor, nakon čega se aplicira mala količina volumena kontrastnog sredstva pod kontrolom fluoroskopa kako bi se prikazala anatomija distalnih bilijarnih vodova. Kateterom se tada prođe naprijed slijedeći "S" oblik intrapapilarnog dijela bilijarnog voda (35). Masci i suradnici su meta analizom potvrdili da je injiciranje kontrastnog sredstva u pankreatične vodove nezavisan faktor rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a (33). Isto je potvrđeno i retrospektivnom studijom Cheona i suradnika na uzorku od 14 000 ERCP procedura (38).

Tehnike kanulacije bilijarnog voda uz pomoć žice vodilice podrazumijeva kanulaciju žicom vodilicom u bilijarni vod prije nego se aplicira kontrastno sredstvo. Žica vodilica se pozicionira na odgovarajuće mjesto kroz sfinkterotom ili klasičnom ERCP kanilom (35). Tse i suradnici su 2013. godine objavili meta anлізу kojom su obuhvatili 12 randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja sa ukupno 3450 ispitanika gdje su ustanovili da kanulacija uz pomoć žice vodilice ima značajno manju incidenciju pankreatitisa nakon ERCP-a u usporedbi sa tehnikom kanulacije uz pomoć kontrastnog sredstva. U istoj studiji su objavili i da je kanulaciju uz pomoć žice vodilice

povezana sa značajno većim brojem uspješnih prvih pokušaja kanulacije (39). Unatoč tome, ESGE smjernice preporučuju da sam operater i asistent odluče koju tehniku će koristiti ovisno o vlastitom iskustvu (35).

Iako je iskustvo operatera bitna stavka koja utječe na vrijeme trajanja zahvata i broj pokušaja kanulacija, samim time i na rizik razvoja komplikacija nakon ERCP-a, samo je nekoliko studija analiziralo povezanost između iskustva operatera i razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a. Freeman i suradnici su objavili prospektivnu, multicentričnu studiju o faktorima rizika vezanim uz komplikacije nakon ERCP-a u kojoj su uspoređivali incidencije komplikacija između pet centara sa velikim brojem procedura i dvanaest centara sa malim brojem procedura godišnje u kojoj su ustanovili da broj zahvata koje endoskopist godišnje napravi nije faktor rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a (9). Rabenstein i suradnici su u retrospektivnom istraživanju koje je obuhvatilo 1335 ispitanika istraživali učinak iskustva endoskopičara na ishode ERCP-a, te su ustanovili da iskustvo endoskopičara nije faktor rizika na incidenciju komplikacija nakon ERCP-a (40). S obzirom na malu incidenciju pankreatitisa nakon ERCP-a (2,9%) nisu mogli analizirati učinak iskustva endoskopičara zasebno na pankreatitis nakon ERCP-a. Ipak, Rabenstein i suradnici su u svojoj studiji ustanovili da je broj sfinkterektomija koje endoskopičar godišnje napravi manji od 40 zaseban faktor rizika za pojavu komplikacija nakon ERCP-a (40).

1.5. Prevencija razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a

Kao potencijalne profilaktičke mjere razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a istražuju se brojni farmakološki agensi i mehanički postupci. Randomiziranim istraživanjima, dokazano i meta analizama, potvrđeno mehaničko rješenje prevencije razvoja pankreatitisa je profilaktičko postavljanje stenta u pankreatični vod, te je isto preporučeno za postavljanje u bolesnika visokog rizika (8,41–46). Iako je postavljanje stenta u pankreatični vod potvrđeno kao uspješna metoda prevencije razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a, isto zahtjeva iskusnog endoskopičara koji će plasirati stent maloga promjera u pankreatični vod iz prvog pokušaja bez da ošteti ostale ogranke. Neuspješna kanulacija pankreatičnog voda, neuspješno postavljanje stenta u pankreatični vod i višestruki pokušaji kanulacije su potvrđeni kao faktor rizika, te je upravo iz tih razloga postavljanje stenta preporuča samo u bolesnika visokog rizika (47,48) dok se i dalje se traga za farmakološkim agensima koji bi bili jednako učinkoviti.

Posljedično različitim teorijama o razvoju pankreatitisa nakon ERCP-a su do sada ispitivani i različiti lijekovi kako bi se otkrio eventualni pozitivan učinak na smanjenje incidencije (8,12,14,49–52). Do sada ispitivani lijekovi uključuju alopurinol, gabeksat mesilat, oktreetid, somatostatin, nitrate, heparin, kortikosteroide, interleukin-10, faktore aktivacije trombocita, antibiotike i nesteroidne protuupalne lijekove. Meta analize su pokazale statistički značajno smanjenje incidencije pankreatitisa nakon ERCP-a primjenom diklofenak natrija ili indometacina rektalno neposredno prije ili nakon zahvata (53–55). Somatostatin i oktreetid istraživanjima i meta analizama nisu potvrđeni kao učinkoviti farmakološki agensi za smanjenje incidencije pankreatitisa nakon ERCP-a (8,56), kao niti gabeksat i kortikosteroidi (57,58). Iako su dvije meta analize pokazale da nitroglicerol smanjuje incidenciju pankreatitisa nakon ERCP-a, zbog mogućih nuspojava nije preporučan za prevenciju (8,59,60).

1.5.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi

Jedina skupina lijekova, za koju je nedvosmisleno dokazano u randomiziranim kliničkim ispitivanjima, a kasnije potvrđeno i u meta analizama, da imaju pozitivan učinak na smanjenje incidencije PEP-a su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) (53–55,61–67). Murray i suradnici su prvi opisali potencijalni pozitivan učinak nesteroidnih protuupalnih lijekova na smanjenje incidencije pankreatisa nakon ERCP-a (64).

U smjernicama Europskog društva za gastrointestinalnu endoskopiju (ESGE) preporuča se profilaktička uporaba diklofenak natrija ili indometacina u svrhu profilakse razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a u svih bolesnika kao standardni postupak (8), dok *UpToDate* preporučuje profilaktičku primjenu diklofenak natrija ili indometacina samo u pacijenata visokog rizika za razvoj pankreatitisa nakon ERCP-a (68). NSAIL se primjenjuju neposredno prije ili neposredno poslije zahvata čime se prekida upalni ciklus u razvoju akutnog pankreatitisa. Lijekovi koji se primjenjuju su indometacin ili diklofenak natrij u dozi od 100 mg rektalno.

NSAIL su lijekovi s dobro poznatim nuspojavama i kontraindikacijama (renalna insuficijencija, aktivna ulkusna bolest, reakcija preosjetljivosti) stoga ne mogu biti primijenjeni u značajnom broju bolesnika (69–71) radi čega je nužno pronaći alternativan način profilakse razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a u bolesnika koji ne mogu/ne smiju uzimati NSAIL. Potencijalna alternativa za prevenciju razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a za pacijente koji ne mogu primiti nesteroidne protuupalne lijekove između ostaloga uključuje profilaktičku primjenu antibiotika s obzirom da jednokratna doza antibiotika prevenira štetan učinak crijevnih bakterija koje se retrogradno putem instrumenata i kontrasta unose u bilio-pankreasne vodove, a koji su učinkoviti u sprječavanju ostalih komplikacija ERCP-a te su preporučeni za profilaksu bakterijemije i kolangitisa (8,11,12,14,15,27,51,72).

1.5.2. Antibiotici

Do sada je istraživana potencijalni protektivni učinak na razvoj pankreatitisa nakon ERCP-a nekoliko vrsta antibiotika, ali je samo jedna studija dokazala statistički značajno manju učestalost pankreatitisa nakon ERCP-a u skupini bolesnika koji su prije zahvata primali ceftazidim u odnosu na skupinu bolesnika koji su primali placebo (27). Ceftazidim se u studiji primjenjivao jednokratno u dozi od 2,0 g intravenski 30 minuta prije zahvata.

Prema ESGE smjernicama antibiotici su svrstani u skupinu lijekova s mogućim učinkom (8), dok se prema ASGE smjernicama preporučaju za prevenciju infektivnih komplikacija (73).

Bilijarna flora sastoji se od enteričnih Gram negativnih bakterija i enterokoka, iz kojeg je razloga u ovom istraživanju korišten je ceftazidim kao predstavnik skupine antibiotika koji pokriva i Gram negativne bakterije i enterokoke za usporedbu učinkovitosti u prevenciji razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a u odnosu na diklofenak natrij, odnosno NSAIR.

1.5.2.1. Ceftazidim

Ceftazidim je antibiotik s baktericidnim učinkom koji pripada skupini cefalosporina (treća generacija) (74). Ceftazidim inhibira sintezu bakterijske stanične stijenke vežući se na protein koji vežu penicilin (PBP) čime se prekida biosinteza stanične stijenke (sinteza peptidoglikana) što dovodi do lize i smrti bakterijske stanice. Spektar antibakterijskog djelovanja ceftazidima su uglavnom aerobne Gram negativne bakterije: *Esherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus spp*, *Citrobacter koseri*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitides*, *Providencia spp*. Iako rezistencija može predstavljati problem, na ceftazidime su osjetljivi i *Enterobacter aerogines*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumani*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella spp*, *Serratia spp*, *Morganella morgana*. Od aerobnih Gram pozitivnih bakterija na ceftazidim su osjetljive *Streptococcus pyogenes* i *Streptococcus agalactiae*.

Ceftazidim se može koristiti za liječenje: infekcija nastalih tijekom bolničkog liječenja, kompliciranih unutar trbušnih infekcija, infekcije pluća i bronha u bolesnika s cističnom fibrozom, bakterijskih infekcija mozga, dugotrajnih ili ponavljajućih infekcija uha, kompliciranih infekcija mokraćnih puteva, infekcija kosti i zglobova, upale potrbušnice u bolesnika sa zatajenjem bubrega

koji su na peritonealnoj dijalizi (74). Cefprozid se može koristiti u liječenju bolesnika s bakterijemijom koja je povezana ili se sumnja da je povezana, s bilo kojom od gore navedenih infekcija. Sukladno uputi o lijeku, cefprozid se u odraslih osoba za liječenje kompliciranih infekcija primjenjuje u dozi od 1-2 g iv svakih 8 sati, uz preporuku od 2 g iv za “udarnu” dozu (74).

Primjenjen parenteralno, cefprozid postiže visoke i produljene vrijednosti u serumu. Pet minuta nakon intravenskog bolusa od 2 g, vršne serumske razine iznose 170 mg/l. Kinetika cefprozida je linearna nakon jednokratne doze, razine u plazmi snižavaju se s poluvremenom eliminacije od oko 2 sata. Cefprozid se izlučuje u urinu u aktivnom obliku putem glomerularne filtracije. Približno 80% do 90% primijenjene doze se nađe u urinu tijekom 24 sata. Manje od 1% se izluči putem žuči, značajno ograničavajući količinu lijeka koji uđe u crijeva. Blaga do umjerena disfunkcija jetre ne utječe na farmakokinetiku cefprozida u osoba koje primaju dozu od 2g intravenski.

1.6. Ostale komplikacije nakon ERCP-a

Ostale moguće komplikacije nakon ERCP-a su krvarenje, perforacija, upala žučnih vodova (kolangitis), upala žučnjaka (kolecistitis) i kardiopulmonalne komplikacije (5,9,13,15,30,31,75,76).

1.6.1. Krvarenje

Krvarenje je komplikacija ERCP-a primarno povezana sa sfinkterektomijom (15). Većina krvarenja koja su povezana sa ERCP-om su intraluminalna, iako se mogu javiti i intraduktalna krvarenja te hematomi jetre, slezene ili intraabdominalni hematomi (15). Krvarenje kao komplikacija ERCP-a se može javiti tijekom ili neposredno nakon zahvata, a može biti i odgođeno do 2 tjedna nakon zahvata (15). Osim sfinkterektomije, kao faktori rizika za krvarenje su indentificirani: koagulopatije, antikoagulantna terapija unutar 72h prije sfinkterektomije, akutni kolangitis, papilarna stenoza, korištenje ‘*precut*’ sfinkterektomije i iskustvo endoskopičara (9,15,30,76). Primjena acetil salicilne kiseline ili drugoga nesteroidnog protuupalnog lijeka nije potvrđena kao faktor rizika (9,15). Liječenje krvarenja uključuje injiciranje epinefrina na mjesto krvarenja, elektrokauterizaciju i postavljanje endoskopsih klipsi (15).

1.6.2. Perforacija

Perforacija kao posljedica ERCP-a se dijeli na tri skupine: perforacija uzrokovana žicom vodilicom, periampularna perforacija tijekom sfinkterektomije i perforacija lumena udaljena od papile (15). Indentificirani faktori rizika perforacije su: sfinkterektomija, Bilroth II anatomija, intraluminalno injiciranje kontrasta, produljeno vrijeme procedure, dilatacija bilijarne strikture, disfunkcija Oddijevog sfinktera, maligna bolest (15,29,76). Način liječenja perforacije ovisi o perforiranom mjestu, kliničkom stanju bolesnika te radiološkim nalazima, a uključuje agresivnu bilijarnu i duodenalnu drenažu (postavljanje nazobilijarne i nazogastrične sonde) i primjenu antibiotika širokog spektra što u do 86% bolesnika može dovesti do kliničkog poboljšanja bez potrebe za kirurškom intervencijom (15).

1.6.3. Infektivne komplikacije

U infektivne komplikacije nakon ERCP-a ubrajaju se upala žučnih vodova i upala žučnjaka (13,15,29,30). Postoji i teoretski rizik razvoja infektivnog endokarditisa nakon zahvata, iako u literaturi nije zabilježen niti jedan takav slučaj (77). Infektivne komplikacije ERCP-a se preveniraju profilaktičkom promjenom antibiotika (8,77). ASGE smjernice preporučaju antibiotsku profilaksu za prevenciju razvoja kolangitisa nakon procedure u bolesnika sa transplantiranom jetrom, te u bolesnika sa inkompletnom bilijarnom drenažom nakon ERCP-a (73,78). Prema ESGE smjernicama antibiotici se svrstavaju u lijekove sa mogućim preventivnim učinkom na razvoj pankreatitisa nakon ERCP-a, ali nije preporučena njihova rutinska primjena (8).

1.6.3.1. Upala žučnih vodova (kolangitis)

Incidencija kolangitisa nakon ERCP-a je oko 1% (8,9,15,30). Kolangitis nakon ERCP-a je definiran kao porast tjelesne temperature iznad 38 stupnjeva Celsiusa 24 do 48 sati nakon zahvata uz bol karaktera bilijarne kolike i prisustvo kolestaze/žutice, a bez kliničkih znakova konkomitentne infekcije (30). Identificirani faktori rizika razvoja kolangitisa uključuju postavljanje stenta u maligne strikture, povišene vrijednosti bilirubina u laboratorijskim nalazima, primarno sklerozirajući kolangitis, nepotpunu bilijarnu drenažu i iskustvo endoskopičara (15,47).

1.6.3.2. Upala žučnjaka (kolecistitis)

Upala žučnjaka nakon procedure ERCP-a je rijetka komplikacija koja se javlja u oko 0.2 % do 0.5 % bolesnika (9,15). Bolesnici se prezentiraju povišenom tjelesnom temperaturom, boli u trbuhu ispod desnog rebranog luka, pozitivnim Murphyevim znakom i leukocitozom, te se obradom treba isključiti kolangitis (73). Vjerovatna patogeneza je kontaminacija nesterilnim kontrastnim sredstvom koje izaziva diskineziju žučnog mjehura i opstrukciju oticanja žuči (73). Rizik razvoja kolecistitisa nakon ERCP-a kolerira sa ranije prisutnom kolelitijazom (9).

1.6.4. Kardiopulmonalne komplikacije

Ovisno o postavljenim kriterijima, kardiopulmonalne komplikacije nakon procedure ERCP-a se javljaju u 4% do 16% bolesnika podvrgnutih proceduri, i uglavnom su povezane sa sedacijom bolesnika za vrijeme procedure, odnosno posljedica su hipotenzije, hipoksije, srčanih aritmija i aspiracije za vrijeme sedacije (73).

Kardiopulmonalne komplikacije uglavnom su blažeg karaktera, klasificirane kao blage do umjerene, dok se značajnije kardiopulmonalne komplikacije javljaju se u 1% bolesnika, a u 0.07 % su povezane sa smrtnim ishodom (15).

1.6.5. Ostale komplikacije

U literature su prijavljene brojne druge komplikacije nakon ERCP-a, koje uključuju: ileus, dijareju, apsces jetre, pneumotoraks/pneumomediastinum, perforaciju divertikula, duodenalni hematom, stvaranje pseudocisti, zrak u portalnoj veni, impakciju instrumenata, migraciju stenta, okluziju stenta, ozljede bilijarnih i pankreatičnih vodova, te razvoj striktura i duktalnih nepravilnosti (dilatacija sporednih vodova) (15,73).

2. CILJ RADA I HIPOTEZE

2.1. Ciljevi istraživanja

Primarni cilj istraživanja je bio odrediti učinkovitost intravenske primjene ceftazidima na smanjenje incidencije pankreatitisa nakon ERCP-a u odnosu na standardni način prevencije s nesteroidnim antireumaticima (NSAIL) u bolesnika s uobičajenim rizikom za nastanak pankreatitisa nakon ERCP-a.

Sekundarni ciljevi istraživanja su bili istražiti utjecaj pojedinih dijagnoza (indikacija za ERCP), pojedinih endoskopskih postupaka te pojedinih karakteristika bolesnika na razvoj pankreatitisa nakon ERCP-a; istražiti utjecaj pankreatitisa nakon ERCP-a na vrijeme do otpusta (produljenje hospitalizacije) i utvrditi moguće prediktivne faktore za razvoj pankreatitisa nakon ERCP-a. Nadalje, cilj je bio i odrediti vrijednost na vizualno-analognoj skali bolu u truhu, te vrijednosti serumskih i urinskih amilaza 4-6 sati nakon ERCP-a kao moguće dijagnostičke potencijale za predviđanje razvoja pankreatitisa nakon samog zahvata.

2.2. Hipoteza istraživanja

Nema razlike u učinkovitosti u profilaktičkoj primjeni ceftazidima u prevenciji razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a u odnosu na standardni način prevencije razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL).

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Dizajn studije

Studija na kojoj temeljnim doktorsku disertaciju osmišljena je kao prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo istraživanje koje je provedeno u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Rijeka na Klinici za internu medicinu, Zavod za gastroenterologiju u periodu od lipnja 2013. godine do veljače 2015. godine. Istraživanje nije dodatno teretilo Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje budući da nije uzrokovalo dodatne troškove liječenja obzirom da se radi o standardnim postupcima u skrbi bolesnika.

Istraživanje je bilo je odobreno od strane etičkog povjerenstva KBC-a Rijeka (broj protokola 003-05/13-01/04, Prilog 1.), a provedeno je sukladno principima Helsinške deklaracije i u skladu sa smjernicama "Dobre kliničke prakse", uključujući i pohranu dokumenata vezanih uz istraživanje.

Studija je poštovala CONSORT smjernice, te je registrirana na www.clinicaltrial.gov (NTC 01784445). Svaki bolesnik uključen je u studiju dobrovoljno, bio je upoznat sa svim aspektima studije, te je potpisao informirani pristanak.

3.2. Ispitanici

Za vrijeme trajanje studije ukupno je bilo 603 bolesnika koji su upućeni na ERCP u KBC Rijeka. Svi bolesnici, bez obzira na uputnu dijagnozu, bili su razmatrani za uključenje u istraživanje.

Isključni kriteriji su bili:

- odbijanje informiranog pristanka,
- dob <18 godina,
- trudnice i dojilje,
- alergija na ispitivane lijekove,
- bolesnici koji su unutar 7 dana prije zahvata uzimali bilo koji antibiotik ili NSAIR,
- aktivna infektivna bolest,

- aktivni akutni pankreatitis (vršak lipaza unutar 72 sata) prije postupka,
- aktivno ili recentno (unutar 4 tjedna prije procedure) krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog trakta
- renalna insuficijencija (eGFR<40),
- prethodno učinjen ERCP (papilotomija).

Sukladno isključnim kriterijima 317 bolesnika je isključeno iz studije: 16 bolesnika je odbilo sudjelovati, 71 bolesnik je imao alergiju na jedan od lijekova korištenih u istraživanju, 43 bolesnika je uzimalo antibiotik ili nesteroidni antireumatski lijek unutar 7 dana prije zahvata, 59 bolesnika je imalo aktivni akutni pankreatitis unutar četiri tjedna prije zahvata, 5 bolesnika je imalo akutno krvarenje, 32 bolesnika su imala procjenjenu glomerularnu filtraciju manje od 40 $\mu\text{mol/L}$, 91 bolesnik je ranije bio podvrgnut ERCP-u te je bila učinjena papilotomija. Ukupno je 286 bolesnika bilo uključeno u istraživanje, a podatci od 272 bolesnika su u konačnici analizirani u studiji (14 bolesnika nije završilo praćenje nakon zahvata do završetka istraživanja).

Ukupno 286 bolesnika je randomizirano koristeći kompjutorski generirane blokove u dvije skupine, skupinu A i skupinu B. Kompjutorske blokove bazirane na slučajnim brojevima razvio je statističar, a alokacije su bile spremljene u zatvorene omotnice. Medicinsko osoblje na endoskopskom odjelu i ispitivači uključeni u studiju nisu bili upoznati s informacijom koji lijek je bolesnik primio. Svi autori su dobili pristup podacima nakon što je ispitivanje završeno.

3.3. Postupci

Pacijenti koji su pristali na sudjelovanje u istraživanju bili su kompjutorski randomizirani u dvije skupine. Pacijenti u skupini A primali su 100 mg diklofenak natrija rektalno i placebo intravenozno, a pacijenti u skupini B primali su placebo rektalno i 2 g ceftazidima intravenozno. Svi pacijenti bili su opservirani minimalno 24 h nakon ERCP-a na Klinici za internu medicinu. Lijekove za potrebe ispitivanja isporučila je bolnička ljekarna KBC-a Rijeka.

Tri iskusna endoskopičara su obavljala ERCP. Endoskopičar koji je izvodio ERCP bilježio je detalje vezane uz postupak. Zabilježeni podatci uključivali su broj pokušaja kanulacije, korištenje igličastog noža, balon dilataciju, korištenje "Dormia" košare, postavljanje stenta, ukupno vrijeme

trajanja procedure i endoskopsku dijagnozu. Bilježili su se i podatci o komplikacijama za vrijeme procedure, kao i podatci o neuspješnom uklanjanju bilijarnih kamenaca.

3.4. Materijali

Lijekovi potrebni za provođenje istraživanja bili su dobavljeni iz centralne bolničke ljekarne. Za analizu krvi pacijenata prije i nakon ERCP-a koristili su se standardni reagensi u Kliničkom zavodu za laboratorijski dijagnostiku KBC Rijeka. Za postupak ERCP-a koristila se standardna oprema i potrošni materijal u endoskopskoj sali, jednaka za sve ispitanike.

3.5. Protokol

Bolesnici s indikacijom za ERCP bili su upoznati s postupkom i protokolom ispitivanja i mogućim rizicima i nuspojavama nakon čega se bi bili zamoljeni da potpišu informirani pristanak. Po potpisivanju informiranog pristanka suradnik ispitivanja je randomizirao bolesnike metodom kompjuterske brojčane randomizacije u dvije skupine nakon čega bi proslijedio informaciju na odjel gdje je bolesnik hospitaliziran i gdje je bila provedena profilaksa.

Skupina A je dobivala jednokratno diklofenak natrij supozitorij u dozi od 100 mg neposredno prije zahvata i placebo intravenozno (i.v.) (100 ml 0.9% NaCl) 30 minuta prije zahvata. Skupina B je dobivala jednokratno 2.0 g i.v. ceftazidima 30 minuta prije zahvata i placebo (dva glicerinska supozitorija) rektalno neposredno prije zahvata.

Endoskopičari i suradnici ispitivanja koji su analizirali podatke bili su zaslijepljeni za vrstu lijeka koju je bolesnik primio. Alokacija bolesnika bila je čuvana na centralnom mjestu i bila je poznata samo osobi koja je provodila randomizaciju, a koja nije bila niti na koji drugi način uključena u ispitivanje. Uz bolesnika je bio anketni listić na kojem su se prikupljati podaci. Prvi dio upitnika ispunjavao je liječnik koji je bolesnika upućivao na zahvat, drugi dio ispunjavao je endoskopičar, a treći dio je ispunjavao suradnik ispitivanja drugog dana (Prilog 2).

Prije zahvata svim su bolesnicima bile određene laboratorijske vrijednosti: amilaza u serumu i urinu, AST, ALT, GGT, AP, ukupni i direktni bilirubin. Svim su se bolesnicima 4 do 6 sati i nakon 24 sata od zahvata određivale vrijednost amilaza u serumu i urinu uz kliničko praćenje simptoma pankreatitisa (vizualno-analoga skala, registriranje karakteristične boli u trbuhu u trajanju od više od 12 sati). Dokazom nastanka pankreatitisa nakon ERCP-a smatralo se povišenje vrijednosti serumskih i urinskih amilaza za više od 3x iznad referentnih vrijednosti, prisustvo

kliničkih značajki pankreatitisa i produljenje hospitalizacije za najmanje dva dana zbog povišenih serumskih ili urinskih amilaza i/ili bolova u trbuhu.

Endoskopičar je ispunjavao dio upitnika koji se odnosi na endoskopske postupke, endoskopsku dijagnozu, broj injiciranja pankreatičnog voda, probleme s kanulacijom, trajanje postupka.

Pankreatitis je bio definiran prema Cotton-ovim kriterijima (13): blagi pankreatitis produljenje hospitalizacije za ≤ 3 dana, umjereni pankreatitis produljenje hospitalizacije za 4 do 10 dana, teški pankreatitis produljenje hospitalizacije za više od 10 dana.

Osim razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a, pratili smo i bilježili i ostale komplikacije ERCP-a uključujući krvarenje i perforaciju, kao i komplikacije nevezane za sam zahvat.

3.6. Statistička raščlamba

Za izračunavanje potrebne veličine uzorka korišten je softverski paket G Power (verzija 3.1.5., Sveučilište Kiel, Njemačka) (79). Računajući s prevalencijom PEP-a od 10 %, uz dvostranu $\alpha=0.02$ i snagu od 0.95 potrebna veličina uzorka je bila 124 bolesnika u obje skupine kako bi utvrdili smanjenje incidencije za 50% (w *effect size* 0.5) u ispitivanoj grupi u odnosu na razinu incidencije od 5%.

Za analizu primarnog ishoda, razlike u proporciji bolesnika koji su razvili PEP u skupini A i u skupini B, koristio se dvostrani Fischerov egzaktni test. Razina statističke značajnosti bila je utvrđena na razini $p<0.05$. Za usporedbu kvantitativnih varijabli korišten je Studentov t test kada god je to bilo moguće, za ostalo se koristio Mann-Whitney test. Hi-kvadrat test sa Yatesovom korekcijom ili Fischerov test su korišteni za analizu kvalitativnih varijabli za analizu sekundarnih ishoda razlike u proporciji pacijenata. Dodatne sekundarne analize uključivale su multivarijatne analize za predviđanje PEP-a u dvije skupine bolesnika obzirom na različite varijable (indikacija za ERCP, čimbenici vezani za bolesnike, čimbenici vezani za postupak). Vrijeme do otpusta se računalo Mann-Whitney U testom. Statistička analiza bila je sprovedena sa programom SPSS 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp).

4. REZULTATI

Analizirani su podatci od ukupno 272 bolesnika starosti od 28 do 100 godina (prosječna starost bolesnika je 71.9 godina; $SD \pm 12.2$). U skupini bolesnika koji su primali diklofenak natrij je ukupno bilo 129 bolesnika (47.4%), a u skupini koja je primala ceftazidim je bilo 143 bolesnika (52.6%). Osnovne demografske karakteristike ispitanika su bile podjednake u obje skupine, a prikazane su u Tablici 1. Detalji vezani uz postupke i procedure ERCP-a su prikazani u Tablici 2, a ishodi bolesnika su prikazani u Tablici 3.

Ukupno trajanje zahvata ERCP-a je variralo u vremenskom rasponu od 10 do 170 minuta (Md 50 minuta, IQR 20-50 minuta). Ukupna incidencija pankreatitisa nakon ERCP-a je bila 11.8% (ukupno 32 bolesnika od 272 uključenih u studiju). Incidencija pankreatitisa nakon ERCP-a nije se statistički značajno razlikovala između skupine bolesnika koji su primali diklofenak natrij i skupine bolesnika koji su primali ceftazidim (relativni rizik $RR = 1.72$; $95\%CI=0.86-3.43$). Stopa komplikacija (krvarenje, perforacija, ne-endoskopske komplikacije) bila je podjednaka u obje skupine bolesnika. Nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji pankreatitisa ovisno o endoskopičaru koji je izvodio proceduru ($95\%CI=0.62-2.48$; $P=0.741$).

Izvedena je i statistička analiza podskupina stratificirajući uzorak ispitanika po prisustvu ili odsutnosti poznatih faktora rizika za razvoj pankreatitisa nakon zahvata ERCP-a što je prikazano u Tablici 4. Nije zapažena značajna razlika u incidenciji pankreatitisa nakon ERCP-a između stratificiranih podgrupa prema poznatim faktorima rizika za razvoj pankreatitisa nakon ERCP-a.

Broj pacijenata s nenamjernom kanulacijom pankreatičnog kanala i postavljanjem pankreatičnog stenta značajno se razlikovao između dvije skupine bolesnika (Tablica 2). Ovi parametri su uključeni u obje analize podskupina kao mogući faktori rizika (Tablica 4 i 5). Iako se kanulacija pankreatičnog kanala pokazala kao čimbenik rizika za razvoj pankreatitisa nakon ERCP-a u jednovarijantnoj analizi, isto nije potvrđeno multivarijantnom analizom.

Procijenili smo prisustvo čimbenika rizika za razvoj pankreatitisa nakon ERCP-a, što je prikazano u Tablici 5 i Grafu 1. Jednovarijantnom regresivnom analizom smo primijetili da su više od 5 pokušaja kanulacije, nenamjerna kanulacija pankreatičnog kanala, promjer zajedničkog žučnog voda manji od 6 mm, dob bolesnika iznad 45 godina, i trajanje zahvata u minutama značajni prediktori razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a. Međutim, u multivarijantnoj analizi jedini značajni prediktor razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a je bila dob bolesnika više od 45 godina, dok su

vrijeme trajanja zahvata i nenamjerna kanulacija pankreatičnog kanala imali graničnu statističku značajnost.

Srednja vrijednost serumskih amilaza 6 i 24 sata nakon zahvata nije se značajno razlikovala između dvije skupine ispitanika, međutim srednja vrijednost urinskih amilaza 24 sata nakon zahvata je bila značajno veća u skupini ispitanika koji su primali ceftazidim u odnosu na skupinu ispitanika koji su primali diklofenak natrij ($P=0.034$) (Tablica 6). Kako bi se odredile prediktivne vrijednosti serumskih i urinskih amilaza za razvoj pankreatitisa nakon ERCP-a 6 sati nakon zahvata korištena je analiza krivulje osjetljivosti (ROC krivulja). Vrijednosti serumskih i urinskih amilaza imale su sličnu površinu ispod krivulje (AUC) (serumske amilaze: 0.88 [95% CI = 0.84-0.92; $P<0.0001$]; urinske amilaze: 0.89 [95% CI = 0.85-0.93; $P<0.0001$]; Graf 1).

Nakon analize višestrukih vrijednosti mogućeg praga, ustanovljeno je da vrijednosti serumskih amilaza od ≥ 560 i urinskih amilaza od ≥ 1150 imaju pozitivnu prediktivnu vrijednost od ≥ 10 za razvoj pankreatitisa nakon ERCP-a. Također je ustanovljeno da vrijednosti serumskih amilaza ≤ 85 i urinskih amilaza ≤ 210 imaju negativnu prediktivnu vrijednost od <0.1 . Sukladno tome, kombinirane su vrijednosti praga kako bi se stvorile 3 grupe rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a ovisno o vrijednostima serumskih i urinskih amilaza 6 h nakon zahvata (Tablica 7). Ove tri skupine rizika bolesnika ovisno o vrijednostima serumskih i urinskih amilaza su uspoređene s incidencijom pankreatitisa nakon ERCP-a kako bi se utvrdila pozitivna i negativna prediktivna vrijednost u svakoj od skupina (Tablica 8.).

Nadalje, procijenjena je prediktivna vrijednost za razvoj pankreatitisa nakon ERCP-a vizualno analogne skale (VAS) za bol u trbuhu u bolesnika nakon procedure. Ustanovljeno je da je prag na VAS skali boli u trbuhu ≥ 5 snažno povezan s razvojem pankreatitisa nakon ERCP-a (Tablica 9.).

Kako bi se procijenila dijagnostička točnost numeričke vrijednosti boli na VAS skali za bol u trbuhu i povezanost s razvojem pankreatitisa nakon ERCP-a korištena je analiza ROC krivulje. Numerička vrijednost na VAS skali boli u trbuhu pokazala je značajno visoku dijagnostičku točnost za predikciju razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a, s površinom ispod krivulje (AUC) od 0.997 (95% CI=0.993-1.000; Graf 1). Nadalje, kada je provedena ROC analiza zasebno za skupinu bolesnika koji su primali diklofenak natrij i skupinu bolesnika koji su primali ceftazidim, dobivene

vrijednosti površine ispod krivulje su bile podjednake (0.998 za skupinu bolesnika koji su primali diklofenak natrij i 0.997 za skupinu bolesnika koji su primali ceftazidim).

Tablica 1. Osnovne karakteristike bolesnika

	Diklofenak natrij	Ceftazidime	
	skupina	skupina	<i>P</i> vrijednost
	N=129	N=143	
Ženski spol	60 (46.5)	68 (47.6)	0.90
Pušači	35 (27.1)	35 (24.6)	0.68
Uputna dijagnoza			
<i>Koledokolitijaza</i>	86 (66.7)	87 (60.8)	0.38
<i>Pankreatitis bilijarne etiologije</i>	8 (6.2)	5 (3.5)	0.39
<i>Tumor žučnih vodova</i>	7 (5.4)	12 (8.4)	0.48
<i>Tumor žučnog mjehura</i>	4 (3.1)	7 (4.9)	0.55
<i>Tumor gušterače</i>	15 (11.6)	20 (14.0)	0.69
<i>Ostale</i>	27 (20.9)	28 (19.6)	0.90
Bolest jetre	9 (7.0)	11 (7.7)	0.99
Akutni pankreatitis u ranijoj anamnezi	13 (10.1)	16 (11.2)	0.92
Kronični pankreatitis u ranijoj anamnezi	4 (3.1)	4 (2.8)	1.00
Premedikacija			
<i>Konakion</i>	10 (7.8)	12 (8.4)	1.00
<i>Svježe smrznuta plazma</i>	0	1 (0.7)	1.00

<i>NSAIL</i>	1 (0.8)	0	0.47
<i>Ostalo</i>	6 (4.7)	5 (3.5)	0.76
Indeks tjelesne težine	25.62 (5.40)	26.42 (5.23)	0.22
Ukupni bilirubin	133 (130)	143 (117)	0.52
AST	142 (146)	184 (196)	0.05
ALT	197 (180)	269 (257)	0.009
ALP	356 (262)	262 (339)	0.18
GGT	574 (471)	692 (712)	0.11

Podatci u tablici su prezentirani kao srednja vrijednost (standardna devijacija) ili broj (postotak).

Tablica 2. Detalji vezani uz ERCP zahvat

	Diklofenak natrij	Ceftazidim	
	skupina	skupina	<i>P</i> vrijednost
	N=129	N=143	
Vrijeme trajanja zahvata, minute	30 (20–45)	35 (20–50)	0.19
Broj pokušaja kanulacije	2 (1–5)	2 (1–5)	0.56
Neuspješna kanulacija	19 (14.7)	19 (13.3)	0.86
Nenamjerna kanulacija pankreatičnog kanala	9 (7.0)	22 (15.4)	0.047
Korištenje igličastog noža	25 (19.4)	30 (21.0)	0.77
Korištenje balon ekstraktora	33 (25.8)	38 (26.6)	0.89
Korištenje Dormie	29 (22.5)	25 (17.5)	0.36
Postavljanje pankreatičnog stenta	4 (3.1)	16 (11.2)	0.01
Hitan ERCP (48 h)	9 (7.0)	7 (4.9)	0.64
Endoskopska dijagnoza			
<i>Koledokolitijaza</i>	84 (65.1)	84 (58.7)	0.34
<i>Pankreatitis bilijarne etiologije</i>	9 (7.0)	8 (5.6)	0.83
<i>Tumor žučnih vodova</i>	14 (10.9)	14 (9.8)	0.93
<i>Tumor žučnog mjehura</i>	5 (3.9)	7 (4.9)	0.77
<i>Tumor gušterače</i>	11 (8.5)	20 (14.0)	0.22
<i>Ostale</i>	16 (12.4)	18 (12.6)	1.00
Terapeutska intervencija			
<i>Ekstrakcija kamenaca</i>	75 (58.1)	79 (55.2)	0.72

	Diklofenak natrij	Ceftazidim	
	skupina	skupina	<i>P</i> vrijednost
	N=129	N=143	
<i>Postavljanje bilijarnog stenta</i>	33 (25.6)	52 (36.4)	0.07
<i>Razmaz</i>	8 (6.2)	18 (12.6)	0.10
<i>Biopsija</i>	6 (4.7)	6 (4.2)	1.00
<i>Ostale</i>	15 (11.6)	21 (14.7)	0.57
<i>Krvarenje</i>	15 (11.6)	21 (14.7)	0.57
Periproceduralne komplikacije <i>Perforacija</i>	0	3 (2.1)	0.25
<i>Ostale</i>	1 (0.8)	4 (2.8)	0.37
<i>Bez komplikacija</i>	112 (86.8)	112 (78.3)	0.09
Kasne komplikacije <i>Kasna perforacija</i>	3 (2.3)	1 (0.7)	0.35
<i>Odgođeno krvarenje</i>	3 (2.3)	0	0.11
<i>Ostale</i>	0	1 (0.7)	1.00

Podatci u tablici su izraženi kao medijan (inter-kvartilni raspon) ili broj (postotak).

Tablica 3. Ishod bolesnika.

	Diklofenak natrij skupina N=129	Ceftazidim skupina N=143	P vrijednost
Pankreatitis nakon ERCP-a	11 (8.5)	21 (14.7)	0.17
<i>Blagi pankreatitis</i>	9 (81.8)	16 (76.1)	0.89
<i>Umjereni pankreatitis</i>	1 (9.1)	4 (19.5)	0.53
<i>Teški pankreatitis</i>	1 (9.1)	1 (4.7)	0.65
Smrt	1 (0.8)	2 (1.4)	1.00
Djelomični oporavak	12 (9.3)	11 (7.7)	0.80
Potpuni oporavak	91 (70.5)	101 (70.6)	1.00
Produljena hospitalizacija	26 (20.2)	30 (21.0)	0.98

Podatci u tablici su izraženi kao broj (postotak).

Tablica 4. Analiza faktora rizika povezanih s razvojem pankreatitisa nakon ERCP-a po skupinama i njihova povezanost s incidencijom pankreatitisa nakon ERCP-a.

	Broj (postotak) bolesnika koji su razvili pankreatitis nakon ERCP-a po skupinama		<i>P</i> vrijednost
	Diklofenak natrij skupina	Ceftazidim skupina	
>5 pokušaja kanulacije (N=74)	6 (17.8)	8 (20.0)	1.00
≤5 pokušaja kanulacije (N=198)	5 (5.3)	13 (12.6)	0.09
Nenamjerna kanulacija pankreatičnog kanala (N=31)	1 (11.9)	7 (31.8)	0.24
Postavljanje pankreatičnog stenta (N=20)	0 (0)	5 (31.2)	0.28
Ženski spol (N=128)	7 (11.7)	11 (16.2)	0.21
Promjer zajedničkog bilijarnog voda <6 mm (N=13)	1 (33.3)	3 (30.0)	0.16
Pušenje u anamnezi (N=70)	5 (14.3)	4 (11.4)	1.00
Bolest jetre (N=20)	2 (22.2)	1 (9.1)	0.57

Podatci u tablici su izraženi kao broj (postotak).

Tablica 5. Analiza faktora rizika povezanih s razvojem pankreatitisa nakon ERCP-a na cjelokupnom broju ispitanika.

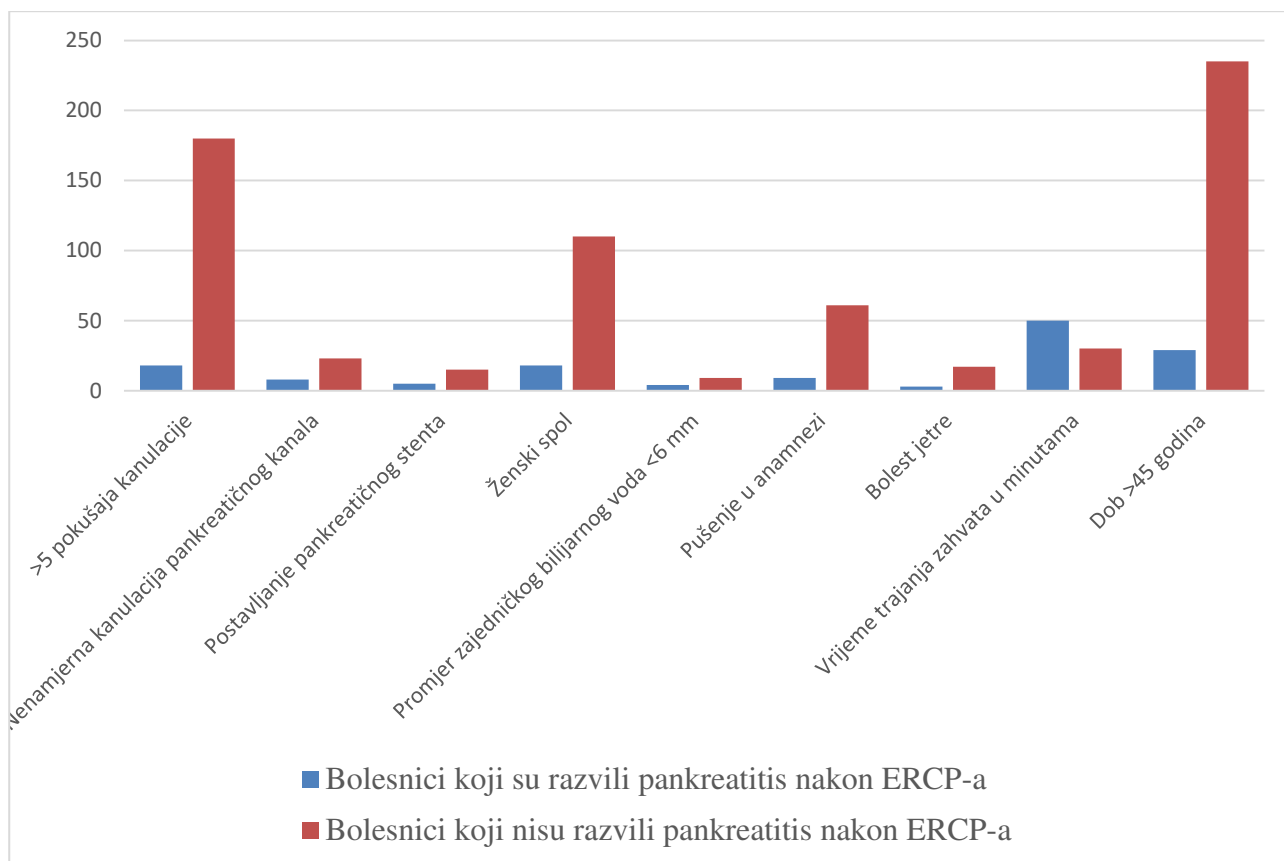
	Razvili pankreatitis nakon ERCP-a N=32	Nisu razvili pankreatitis nakon ERCP-a N=240	<i>P</i> vrijednost	OR** (95% CI; <i>P</i> vrijednost)
>5 pokušaja kanulacije	18 (56.3)	180 (75.0)	0.043	2.33 (1.09–4.98; 0.028)
Nenamjerna kanulacija pankreatičnog kanala	8 (25.0)	23 (9.6)	0.023	3.14 (1.27–7.80; 0.013)
Postavljanje pankreatičnog stenta	5 (15.6)	15 (6.3)	0.07	2.78 (0.94–8.25; 0.066)
Ženski spol	18 (56.3)	110 (45.8)	0.36	1.52 (0.72–3.19; 0.27)
Promjer zajedničkog bilijarnog voda < 6 mm	4 (12.5)	9 (3.8)	0.055	3.60 (1.04–12.47; 0.043)
Pušenje u anamnezi	9 (28.1)	61 (25.5)	0.92	1.14 (0.50–2.60; 0.752)
Bolest jetre	3 (9.4)	17 (7.1)	0.72	1.35 (0.37–4.89; 0.65)
Vrijeme trajanja zahvata (minute; medijan, inter- kvartilni raspon)	50 (27.5–65)	30 (20–45)	0.008*	1.02 (1.006–1.03; 0.006)

Dob >45 godina	29 (90.6)	235 (97.9)	0.055	0.21 (0.05–0.91; 0.037)
Multivarijatna analiza poznatih faktora rizika				
	OR (95% CI; P vrijednost)			
>5 pokušaja kanulacije	1.59 (0.67–3.77; 0.29)			
Nenamjerna kanulacija pankreatičnog kanala	2.21 (0.81–6.04; 0.12)			
Promjer zajedničkog bilijarnog voda <6 mm	2.24 (0.56–9.00; 0.26)			
Vrijeme trajanja zahvata	1.01 (0.99–1.03; 0.11)			
Dob >45 godina	0.16 (0.03–0.73; 0.02)			

Podatci u tablici su izraženi kao broj (postotak).

**Mann-Whitney test*

***Jednovarijantna regresija: razvoj pankreatitisa nakon ERCP-a kao zavisna varijabla*



Graf 1. Grafički prikaz faktora rizika povezanih s razvojem pankreatitisa nakon ERCP-a

Tablica 6. Vrijednosti serumskih i urinskih amilaza 6 i 24 sata nakon ERCP-a po skupinama i na ukupnom broju ispitanika.

Mean (SD)	Dikofenak natrij skupina (N=129)	Ceftazidim skupina (N=143)	Ukupan uzorak ispitanika (N=272)
IU/L			
Serumske amilaze, 6 h	165 (352)	211 (354)	189 (353)
Serumske amilaze, 24 h	236 (604)	224 (373)	229 (495)
P-vrijednost	0.059	0.65	0.08
Urinske amilaze, 6 h	837 (2190)	781 (1093)	808 (1701)
Urinske amilaze, 24 h	953 (2502)	1162 (2499)	1062 (2498)
P-vrijednost	0.45	0.04	0.034

Podatci u tablici su izraženi kao srednja vrijednost (standardna devijacija).

Tablica 7. Grupe rizika za razvoj pankreatitisa ovisno o vrijednostima serumskih i urinskih amilaza 6h nakon zahvata

	Serumske amilaze 6h nakon zahvata	Urinske amilaze 6h nakon zahvata
Grupa niskog rizika	≤ 85	≤ 210
Grupa umjerenog rizika	86-559	211-1149
Grupa visokog rizika	≥ 560	≥ 1150

Podatci u tablici su izraženi u internacionalnim jedinicama po litri (U/l).

Tablica 8. Stratifikacija rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a i vrijednosti serumskih i urinskih amilaza 4-6 h nakon zahvata.

			Stupanj rizika			Ukupno
			Nizak	Umjeren	Visok	
Pankreatitis nakon ERCP-a	Ne	N	150	71	19	240
		%	98.0%	89.9%	47.5%	88.2%
	Da	N	3	8	21	32
		%	2.0%	10.1%	52.5%	11.8%
Ukupno	N	153	79	40	272	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Bolesnici niskog rizika: vrijednosti serumskih amilaza ≤ 85 i urinskih amilaza ≤ 210 ; 4-6h nakon ERCP-a.

Bolesnici umjerenog rizika: vrijednosti serumskih amilaza 86-559 i urinskih amilaza 211–1149; 4-6 h nakon ERCP-a.

Bolesnici visokog rizika: vrijednosti serumskih amilaza ≥ 560 i urinskih amilaza ≥ 1150 ; 4-6 sati nakon ERCP-a.

Tablica 9. Prediktivna vrijednost i dijagnostička točnost vizualno analogne skali boli u trbuhu za predikciju razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a.

		Razvili pankreatitis nakon ERCP-a			Ukupno
		Ne	Da		
VAS	<5	N	239	3	242
		%	99.6%	9.4%	89.0%
	≥5	N	1	29	30
		%	0.4%	90.6%	11.0%
Ukupno	N	240	32	272	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

Senzitivnost: 90.6% (95% CI=73.8–97.6);

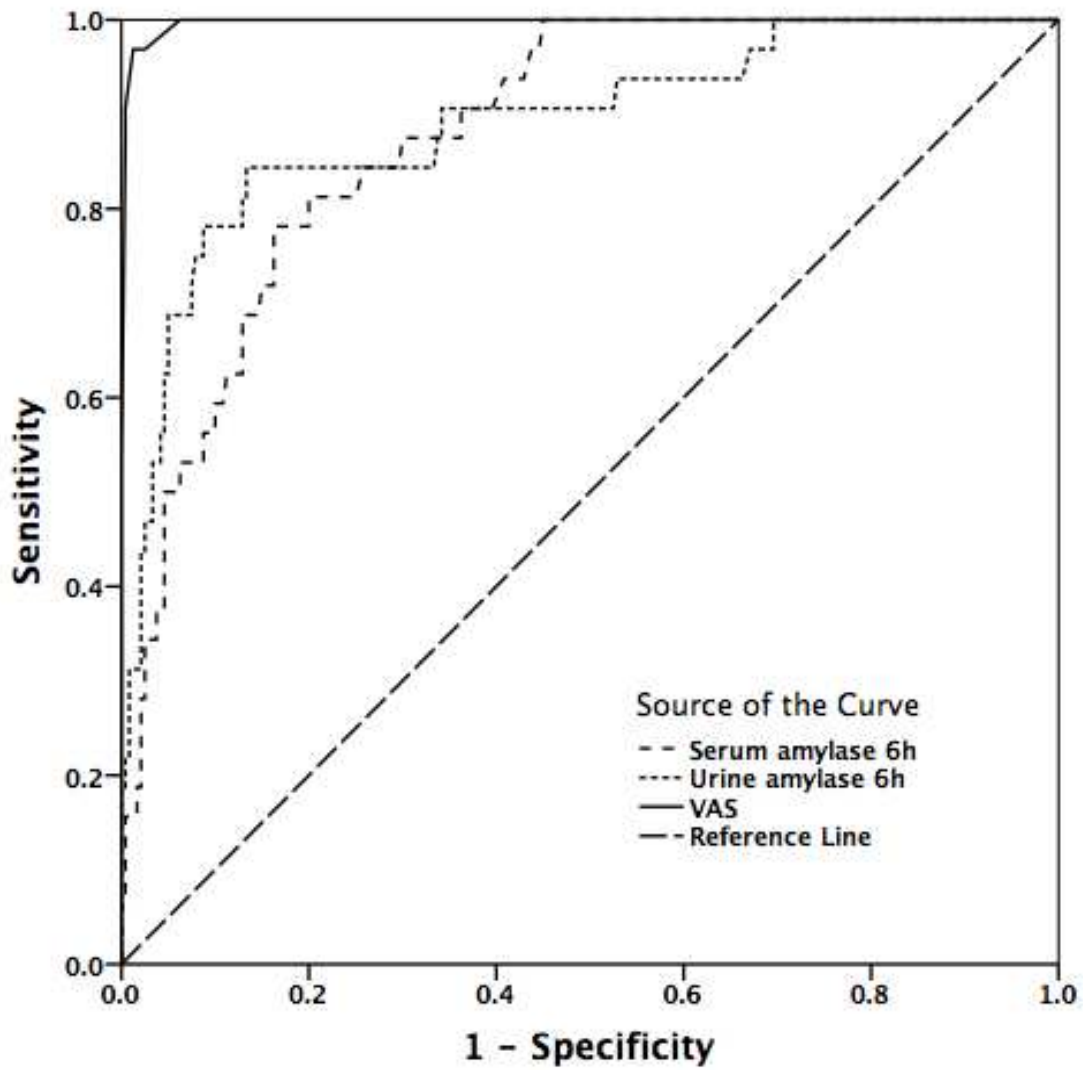
Specifičnost: 99.6% (95% CI=97.3–99.9);

Pozitivna prediktivna vrijednost: 96.7% (95% CI=80.9–99.8);

Negativna prediktivna vrijednost: 98.8 % (95% CI=96.1–99.1);

Pozitivan omjer vjerojatnosti: 217.5 (95% CI=30.7–1542.6);

Negativan omjer vjerojatnosti: 0.09 (95% CI=0.03–0.28)



Graf 2. ROC krivulja prediktivne vrijednosti serumskih i urinskih amilaza i vizualno analogne skali boli u trbuhu 4-6 sati nakon ERCP-a na razvoj pankreatitisa nakon ERCP-a.

5. RASPRAVA

Profilaktička primjena antibiotika prilikom ERCP-a je dobro dokumentirana, međutim literatura vezana uz prevenciju razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a je proturječna.

Bai i suradnici su meta analizom obuhvatili ukupno 1389 bolesnika, te su ustanovili da se kolangitis nakon ERCP-a javlja u 5.8% bolesnika u kojih profilaktički nije primjenjivan antibiotik, u odnosu na 3.4% bolesnika koji su razvili kolangitis nakon što im je profilaktički apliciran antibiotik prije zahvata, međutim meta analizom nisu obuhvatili incidenciju pankreatitisa nakon ERCP-a (80). Sauter i suradnici su u randomiziranom kontroliranom istraživanju pratili infektivne komplikacije nakon ERCP-a, te su u rezultatima objavili da je bakterijemija ustanovljena u 2% bolesnika koji su primili jednokratnu profilaksu Cefotaximom 2 g i.v. 15 minuta prije zahvata, u odnosu na 16% bolesnika iz kontrolne skupine koji nisu primili antibiotsku profilaksu (81).

Dvije su glavne indikacije za profilaktičku primjenu antibiotika prije ERCP-a: profilaksa infektivnih, lokalnih ili sistemskih komplikacija, kao što su kolangitis ili sepsa; i prevencija razvoja pankreatitisa nakon zahvata. Smjernice Britanskog društva za gastrointestinalnu endoskopiju preporučaju rutinsku primjenu antibiotika u bolesnika visokog rizika od razvoja endokarditisa ili simptomatske bakterijemije zbog imunosupresije ili neutropenije, te u bolesnika sa bilijarnom stazom i pseudocistom gušterače (82). Prema ESGE smjernicama antibiotici nemaju dokazanu učinkovitost u profilaksi pankreatitisa nakon ERCP-a, te se svrstavaju u lijekove s mogućim učinkom i preporučaju se daljnja istraživanja (8).

Prema nekoliko randomiziranih, kontroliranih istraživanja i meta-analiza (72,77,80,83) o antibiotskoj profilaksi infektivnih komplikacija, profilaktička primjena antibiotika može biti preporučena u bolesnika visokog rizika, uključujući bolesnike s nepotpunom bilijarnom drenažom (stenoza ili koledokolitijaza), bolesnike koji već boluju od bilijarne sepse i bolesnike visokog rizika od razvoja infektivnog endokarditisa (72,77,84). Profilaktička primjena antibiotika ne može smanjiti incidenciju kolangitisa nakon ERCP-a u pacijenata srednjeg rizika i ne bi smjeli biti preporučeni za rutinsku primjenu prije zahvata.

Iako je jedan od predloženih mehanizama nastanka i čimbenika rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a infekcija putem kontaminiranih endoskopa i instrumenata, uloga antibiotika u prevenciji ostaje sporna.

Do sada su provedena samo dva kontrolirana istraživanja o primjeni antibiotika u prevenciji razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a (27,75), a rezultati tih studija nisu vjerodostojni.

Brandes i suradnici (75) su na uzorku od ukupno 118 bolesnika uspoređivali primjenu tetraciklina širokog spektra u odnosu na 36 sati mirovanja bolesnika u krevetu, te nisu zabilježili pozitivan učinak antibiotika na pojavu pankreatitisa nakon ERCP-a. Međutim, ova studija je rađena na premalom broju ispitanika radi čega nema dovoljnu statističku snagu, te nije moguće izvlačiti pouzdane zaključke iz rezultata studije.

Raty i suradnici (27) su u svom istraživanju zabilježili smanjenje incidencije pankreatitisa nakon primjene 2 g ceftazidima intravenozno 30 minuta prije zahvata, odnosno incidencija pankreatitisa nakon ERCP-a je u skupini bolesnika koji su primali ceftazidim bila 2.6 % u odnosu na 9.4 % u kontrolnoj skupini. Problem sa ovom studijom je što je metodološki upitne kvalitete s obzirom na nejasnu alkoaciju bolesnika, odnosno kontrolna skupina nije primala antibiotik, ali nema podataka da li su bolesnici u toj skupini primali placebo.

Europsko društvo za gastrointestinalnu endoskopiju (ESGE) je 2014. godine objavilo ažurirane smjernice o farmakološkim tvarima u profilaksi pankreatitisa nakon ERCP-a, prema kojima su samo nesteroidni protuupalni lijekovi "lijekovi sa dokazanom učinkovitosti" (snaga preporuke A razred) i trenutno su "zlatni standard" farmakološke profilakse, dok su antibiotici svrstani u "lijekove sa mogućim učinkom" (8).

Istraživanje na kojem temeljnu doktorsku disertaciju (85) jasno pokazuje da nema razlike u učinkovitosti između intravenozne primjene 2 g ceftazidima i rektalne aplikacije 100 mg diklofenak natrija u prevenciji razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a u pacijenata umjerenog rizika. U provedenom istraživanju pokušali smo nadići ograničenja prethodnih studija unaprijeđenjem dizajna studije (koristeći placebo i dvostruko zasljepljenje) te uspoređujući ceftazidim s lijekom dokazane učinkovitosti.

Incidencija pankreatitisa u ovoj studiji je 11.8 %, što je neznatno više od prosjeka incidencije koja je prema literaturi u prospektivnim studijama u tercijarnim centrima potvrđena na razini od 5% do 10% (8,9,12,14,15). Kochar i suradnici su 2015. godine objavili meta analizu 108 randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja kojima su obuhvatili 13 296 bolesnika podvrgnutih ERCP-u te su ustanovili incidenciju pankreatitisa od 9.7% i stopu smrtnosti od 0.7% (86). U istoj meta analizi je ustanovljeno i da je incidencija pankreatitisa u istraživanjima

sprovedenim u Sjeveroj Americi 13%, u istraživanjima sprovedenim u Europi incidencija pankreatitisa je 8.4%, dok je u istraživanjima sprovedenim u Aziji incidencija pankreatitisa 9.9% (86).

Razlog zašto je u ovom istraživanju incidencija pankreatitisa neznatno veća od prosjeka incidencije prijavljene u literaturi objašnjavam činjenicom da u ovu studiju nisu bili uključeni bolesnici kojima je ranije učinjena sfinkterotomija. Ukupna incidencija pankreatitisa nakon ERCP-a u centru u kojemu je istraživanje provedeno, uključujući sve, pa tako i bolesnike s ranijom sfinkterotomijom, je 5.5 %.

Neke studije prikazuju značajno nižu incidenciju pankreatitisa nakon ERCP-a što može biti pripisano pristranosti u selekciji budući da citirane studije uključuju sve bolesnike koji su podvrgnuti ERCP-u, uključujući i bolesnike kojima je prethodno rađena sfinkterotomija ili iz studije isključuju bolesnike sa poznatim faktorima rizika (8,11,53,61,87,88).

Cotton i suradnici su prijavili incidenciju pankreatitisa 2.6%, u studiju su bili uključeni i bolesnici koji su prethodno bili podvrgnuti ERCP-u, odnosno u kojih je ranije učinjena sfinkterektomija (16). Elmunzer i suradnici su pak prijavili incidenciju pankreatitisa 13.1% (89), a Cheng i suradnici su prijavili incidenciju pankreatitisa nakon ERCP-a 15.1% (blagi 10%, umjereni 4% i teški oblik u 1% bolesnika) (10). Sherman i suradnici su prijavili incidenciju pankreatitisa nakon ERCP-a od 15.07% (90).

Razlike u literaturi u prijavljenoj incidenciji pankreatitisa nakon ERCP-a može se objasniti heterogenošću populacije bolesnika koje se podvrgava ERCP-u, različitim tehnikama i metodama koje se primarno rade u određenim centrima, proceduralnim razlikama i razlikama u definicijama pankreatitisa nakon ERCP-a koje se koriste u pojedinim istraživanjima, kao i u razlikama u definiciji stadija pankreatitisa (blagi, umjereni, teški) (91,92).

Blagi do umjereni pankreatitis se u ovom istraživanju razvio u ukupno 11.1% bolesnika, a teški pankreatitis u 0.7% bolesnika. Smrtni ishod je u ovom istraživanju ukupno 1.1%. U istraživanju nisu opažene značajnije nuspojave niti u jednoj od skupina ispitanika, iako su bolesnici koji su primali diklofenak natrij imali blago povišen rizik od odgođenog krvarenja (2.3 %) u usporedbi sa ispitanicima koji su primali ceftazidim (0.7%). Freeman i suradnici su u prospektivnoj multicentričnoj studiji prijavili incidenciju blagog do umjerenog pankreatitisa od 6.37% (19). Loperfido i suradnici su u prospektivnoj multicentričnoj studiji koja je obuhvatila 2769 bolesnika

istraživali komplikacije nakon ERCP zahvata, te su objavili incidenciju blagog do umjerenog pankreatitisa od 1.3%, krvarenja 0.76%, duodenalne perforacije 0.58%, ostale komplikacije 0.51% i smrtni ishod 0.21% (76). Masci i suradnici su također napravili multicentričnu prospektivnu studiju na uzorku od 2462 procedure, te su prijavili incidenciju krvarenja 1.13%, perforacije duodenuma 0.57%, ostalih komplikacija 0.57%, te smrtni ishod u 0.12% slučajeva (30).

Stratificirali smo uzorak ispitanika prema poznatim faktorima rizika razvoja pankreatitisa, te smo napravili analizu podskupina. Primijetili smo da nema razlike u učinkovitosti ceftazidima u usporedbi s diklofenak natrijem u prevenciji razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a.

Podatci koji su ovim istraživanjem dobiveni o faktorima rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a podudaraju se s podacima dostupnim u literaturi (10,16,93–95), osim ženskog spola i starosne dobi pacijenta. Iako su u ovom istraživanju ispitanici ženskog spola imali veću incidenciju pankreatitisa nakon ERCP-a, razlika nije bila statistički značajna (RR 1.18; CI=0.61-2.3, P=0.61).

Cheng i suradnici su u svojoj studiji faktora rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a na broju od 1115 bolesnika uključenih u studiju također nisu potvrdili ženski spol kao faktor rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a (10). Cheng i suradnici su objavili sljedeće faktore rizika: sfinkterektomija papile minor (OR 3.8), suspektna disfunkcija Odijevog sfinktera (OR 2.6), anamneza ranijih pankreatitisa nakon ERCP-a (OR 2.0), starosna dob bolesnika <60 godina (OR 1.6), injiciranje kontrastnog sredstva u pankreatični vod u dva ili više navrata (OR 1.5), te uključenost u proceduru operatera koji se uči ERCP proceduri (OR 1.5) (10).

Vandervoort i suradnici u svom istraživanju također nisu potvrdili ženski spol i starosnu dob pacijenta kao faktore rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a (96). U svojoj studiji, Vandervoort i suradnici su kao nezavisne faktore rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a objavili sljedeće: anamneza ranijih pankreatitisa nakon ERCP-a, višestruki pokušaji kanulacije, uzimanje brisa pankreasa četkicom za citološke analize i bol tijekom zahvata. Kao postupke vezane uz ERCP proceduru sa povećanim rizikom razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a indentificirali su korištenje sfinkterektoma kako bi se postigla kanulacija, korištenje žice vodilice kako bi se postigla kanulacija, i multipla injiciranja kontrastnog sredstva u pankreatični vod. Karakteristike bolesnika koje su povezali sa povećanim rizikom razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a su: disfunkcija Odijevog sfinktera dokumentirana manometrom i anamneza ranijih pankreatitisa (96).

Nader i suradnici nisu povezali ženski spol i mlađu životnu dob sa faktorima rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a (97). Christofordis i suradnici su povezali mlađu životnu dob bolesnika (<50 godina) sa povećanim razvojem rizika pankreatitisa nakon ERCP-a, ali ženski spol nisu indentificirali kao faktor rizika (17). Testoni i suradnici također nisu indentificirali ženski spol kao faktor rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a, a mlađu životnu dob bolesnika jesu objavili kao faktor rizika (18). Testonni i suradnici su kao faktore rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a indentificirali i sljedeće: anamneza ranije preboljelog pankreatitisa (neovisno o ERCP etiologiji), odsutstvo bilijarnih kamenaca u glavnom žučovodu, >10 pokušaja kanulacije papile Vateri, kanulacija pankreatičnog voda, injiciranje kontrastnog sredstva u pankreatični vod i pankreatična sfinkterektomija (18).

Freeman i suradnici su u multicentričnoj studiji objavili da su faktori rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a ranije preboljeni pankreatitis nakon ERCP-a (OR 5.4), suspektna disfunkcija Odijevog sfinktera (OR 2.6), ženski spol (OR 2.5), vrijednosti serumskog bilirubina unutar referentnih vrijednosti (OR 1.9), balon dilatacija bilijarnog sfinktera (OR 4.5), otežana kanulacija (OR 3.4), pankreatična sfinkterektomija (OR 3.1) i injiciranje kontrastnog sredstva u pankreatični vod (OR 2.7) (19).

Williams i suradnici su potvrdili ženski spol i mlađu životnu dob kao faktore rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a (29).

U grupi bolesnika koji su prije zahvata primali ceftazidim veći je broj pacijenata kojima je postavljen pankreatični stent, što je vjerovatno posljedica većeg broja kanulacija pankreatičnog voda. Prema ESGE smjernicama višestruki pokušaji kanulacije pankreatičnog voda (više od 5 pokušaja ili duže od 5 minuta) su povezani sa većom incidencijom pankreatitisa nakon ERCP-a (8). O postavljanju pankreatičnog stenta samostalno je odlučivao endoskopičar tijekom zahvata. Uzimajući u obzir graničnu značajnost ovog parametra, i rezultate jednovarijatne analize (koji ukazuju da je nenamjerna kanulacija pankreatičnog voda faktor rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a) vjerujem da je kanulacija pankreatičnog voda imala utjecaj na incidenciju pankreatitisa nakon ERCP-a i da bi mogla biti značajan faktor nešto veće incidencije pankreatitisa nakon zahvata u skupini bolesnika koji su primali ceftazidim.

DiMagno i suradnici su u svom istraživanju koje su sproveli na 5254 bolesnika primjetili da protektivan učinak na razvoj pankreatitisa imaju aktivno pušenje, ranija anamneza alkoholizma, šećerna bolest i kronične bolesti jetre (98). Ovim istraživanjem nije potvrđen protektivan učinak

aktivnog pušenja i kroničnih bolesti jetre, odnosno ovim istraživanjem dobili smo rezultat da pušenje i bolesti jetre nemaju statistički značajnog učinka na incidenciju pankreatitisa nakon ERCP-a.

DeBenedet i suradnici su pak retrospektivnom analizom 7638 bolesnika koji su bili podvrgnuti ERCP-u ustanovili da bolesnici koji aktivno konzumiraju alkohol, bivši alkoholičari i bivši pušači imaju povišenu incidenciju pankreatitisa nakon ERCP-a, te da su aktivna konzumacija alkohola (OR 4.70, 95% CI 2.60-8.50, $P < 0.0001$) i pušenje u anamnezi, odnosno bivši pušači (OR 3.29, 95% CI 1.28-8.44, $P < 0.013$) značajni nezavisni faktori rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a (99).

Ovo istraživanje potvrdilo je do sada objavljene rezultate o utjecaju endoskopičara na incidenciju pankreatitisa, odnosno ovim istraživanjem nije ustanovljena statistički značajna razlika u incidenciji pankreatitisa ovisno o endoskopičaru koji izvodi proceduru.

Freeman i suradnici su u multicentričnoj studiji ustanovili da broj zahvata koje endoskopičar godišnje napravi nije faktor rizika razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a (9). Rabenstein i suradnici su u retrospektivnom istraživanju koje je obuhvatilo 1335 ispitanika ustanovili da iskustvo endoskopičara nije faktor rizika na incidenciju komplikacija nakon ERCP-a. Testoni i suradnici su u prospektivnoj multicentričnoj studiji koja je obuhvatila ukupno 3635 ERCP zahvata ustanovili da nema statistički značajne razlike u incidenciji pankreatitisa nakon ERCP-a u iskusnih i neiskusnih operatera, odnosno incidencija pankreatitisa nakon ERCP-a u iskusnih operatera je bila 3.8%, a u neiskusnih operatera 5.5% (18).

U ovom istraživanju pokušano je evaluirati dijagnostički potencijal vrijednosti serumskih i urinskih amilaza za predikciju razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a. Identificirane su tri različite skupine rizika ovisno o vrijednosti serumskih i urinskih amilaza 4-6 sati nakon ERCP-a (Tablica 7.).

Bolesnici koji su svrstani u nisku skupinu rizika za razvoj pankreatitisa (vrijednosti serumskih amilaza ≤ 85 i urinskih amilaza ≤ 210 4 do 6 sati nakon ERCP-a) samo su u 2% slučajeva razvili pankreatitis nakon ERCP-a. Možemo reći da ta vrijednost amilaza nakon zahvata ima prihvatljivu negativnu prediktivnu vrijednost.

Ovim istraživanjem pokazalo se da VAS skala boli u trbuhu ima odličan dijagnostički potencijal za predviđanje razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a, ali i za prepoznavanje bolesnika koji

neće razviti pankreatitis nakon zahvata (Tablica 8). Somchai i suradnici (100) su u svom istraživanju primjetili da je VAS skala za bol u trbuhu prikladna za procjenu boli nakon ERCP-a.

Christofordis i suradnici su ispitivali prediktivni potencijal hiperamilazemije uz karakterističnu bol u trbuhu za pankreatitis, međutim samo su ustanovili da su svi bolesnici koji su razvili pankreatitis nakon ERCP-a imali prisutnu amilazemiju u serumu 4-5 x veću od referentnih vrijednosti uz prisustvo tipične boli u gornjem abdomenu (17).

Prema našim saznanjima, do sada u literaturi nije raspravljano o vrijednosti VAS skale boli u trbuhu kao prognostičkom faktoru razvoja pankreatitisa.

Kombinacijom vrijednosti serumskih i urinskih amilaza 4 do 6 sati nakon zahvata i VAS skale za bol u trbuhu predložila bi novi dijagnostički algoritam za rano prepoznavanje razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a prema kojemu bi bolesnici koji 4 do 6 sati nakon zahvata imaju vrijednosti serumskih amilaza manje od 85 i urinskih manje od 210 uz bol u trbuhu prema VAS skali manju od 5 mogu biti otpušteni doma bez potrebe za hospitalizacijom radi opservacije. Navedeno bi smanjilo broj hospitalizacija nakon ERCP-a te smanjilo bolničke troškove.

Primarni problem sa prevencijom pankreatitisa nakon ERCP-a je još uvijek nejasan točan razlog radi kojega se javlja, odnosno imajući na umu do sada poznate faktore rizika možemo utjecati na incidenciju pažljivim odabirom bolesnika za zahvat. Budući da sama patogeneza pankreatitisa nakon ERCP-a još uvijek nije razjašnjena, danas još uvijek nije moguće niti prevenirati razvoj pankreatitisa nakon ERCP-a specifičnim lijekom.

U literaturi su se pojavile teorije da su akutni pankreatitis i pankreatitis nakon ERCP-a dva različita imunološka i klinička entiteta (101–105). Akutni pankreatitis je upalna bolest gušterače sa godišnjom incidencijom 13 do 45 slučajeva na 100 000 ljudi, a u kojoj enzimi gušterače oštećuju samo tkivo gušterače posljedično čemu se javlja nagla i jaka bol u gornjem dijelu abdomena praćena trostrukim porastom vrijednosti serumskih amilaza i/ili lipaza te radiološkim znakovima karakterističnima za pankreatitis (106–108). Danas razlikujemo dva tipa akutnog pankreatitisa: intersticijski edematozni pankreatitis i nekrotizirajući pankreatitis (108). Najčešći uzročnici akutnog

pankreatitisa su: žučni kamenci i konzumacija alkoholnih pića (107,109). Žučni kamenci blokiraju egzocitozu acinarnih stanica s posljedičnom kolokalizacijom zimogena i lizosomalnih granula te ranom aktivacijom pankreatičnih enzima. Alkohol dovodi do oksidativnog i neoksidativnog oštećenja s posljedičnom modifikacijom intracelularnog redoks stanja smanjujući omjer NAD:NADH, a povećavajući omjer laktat:piruvat što u konačnici dovodi do ozljede acinarnih stanica (101,110). Kod pankreatitisa nakon ERCP-a patogeneza koja dovodi do rane aktivacije pankreatičnih enzima je još uvijek nejasna, iako postoje broje teorije koje sam detaljno opisala ranije (vidi poglavlje 1.3. Etiologija pankreatitisa nakon ERCP-a). Bez obzira na etiologiju akutnog pankreatitisa (nakon ERCP-a, alkoholni, bilijarne etiologije i sl.), aktivacija proteolitičkih enzima oštećuje acinarne stanice te pokreće upalnu kaskadu manifestirajući se sličnom kliničkom slikom bolesti.

Današnja istraživanja se sve više okreću izolaciji imunoloških komponenata upalne kaskade pankreatitisa bez obzira na primarni uzrok pankreatitisa, kako bi se ustvrdile odgovarajuće stanice za ciljanu imunomodulatornu terapiju (8,11,20,21,111,112). U vrijeme pisanja ove doktorske disertacije na Klinici za Internu medicinu Kliničkog bolničkog centra Rijeka u tijeku je istraživanje kojim želimo ustvrditi razlike u imunološkim komponentama pankreatitisa različitih etiologija. Nadamo se da će nam to istraživanje dati i odgovore o specifičnim mehanizmima nastanka pankreatitisa nakon ERCP-a, te nas u konačnici i dovesti do specifične imunomodulatorne terapije.

Teoriju o različitim imunološkim komponentama upalne kaskade pankreatitisa različitih etiologija potkrepljuju i razlike u kliničkoj slici između akutnog pankreatitisa i pankreatitisa nakon ERCP-a (101), a koje su prikazane u Tablici 10.

Tablica 10. Razlike u kliničkoj slici između pankreatitisa nakon ERCP-a i akutnog pankreatitisa druge etiologije.

	Pankreatitis nakon ERCP-a	Akutni pankreatitis druge etiologije
Etiologija	Multifaktorijalna: Faktori rizika vezani za operatera, faktori rizika vezani za bolesnika, faktori rizika vezani za zahvat.	Najčešći uzrok žučni kamenci i konzumacija alkoholnih pića
Upalni proces.	Infekcija se javlja tijekom ili neposredno nakon ERCP zahvata.	Infekcija je sekundarni događaj
Klinička prezentacija – teški oblik bolesti.	Više vrijednosti APACHE II skale.	Niže vrijednosti APACHE II. skale.
Klinička prezentacija – blagi do umjereni oblik bolesti.	Kratkotrajni porast vrijednosti serumskih enzima.	Dugotrajniji porast vrijednosti serumskih enzima.

Tablica preuzeta iz članka *ERCP induced and non-ERCP-induces acute pancreatitis: Two distinct clinical entities?* Autori: Žitinić I., Plavšić I., Poropat G. i Hauser G. Članak objavljen u *Medical Hypothesis* u veljači 2018. (101)

Potencijalna ograničenja ovog istraživanja su što je provedeno na razini jednog kliničkog bolničkog centra i što su uključeni samo bolesnici umjerenog rizika. Kako bi se potvrdio rezultat ovog istraživanja prema kojemu nema statističke razlike između ceftazidima i diklofenak natrija u prevenciji razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a potrebna su daljnja istraživanja koja će uključiti više centara i bolesnike visokog rizika.

Prednosti ovoga istraživanja su zadovoljavajuća statistička snaga, adekvatan dizajn istraživanja koje je bilo dvostruko slijepo, prospektivno istraživanje i uključenost samo bolesnika s intaktnom papilom.

6. ZAKLJUČCI

Incidencija pankreatitisa nakon ERCP-a nije se statistički značajno razlikovala između skupine bolesnika koji su primali ceftazidime i skupine bolesnika koji su primali diklofenak natrij prije procedure ERCP-a.

Ceftazidim može poslužiti kao dobra alternativa nesteroidnim protupalnim lijekovima u prevenciji razvoja pankreatitisa u bolesnika umjerenog rizika.

Kao korisni rani prediktori razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a mogu poslužiti vrijednosti serumskih i urinskih amilaza u kombinaciji sa VAS skalom za bol u trbuhu.

7. PRILOZI

Prilog 1. Odobrenje Etičkog povjerenstva

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA
ETIČKO POVJERENSTVO
Krešimirova 42
51000 Rijeka

Tel: 385 51 658 837
Fax: 385 51 658 502
e-mail: pravna-referent@kbc-rijeka.hr



ODOBRENJE ETIČKOG POVJERENSTVA

PREDMET: Dr.sc. Goran Hauser, dr.med.
– znanstveno istraživanje koje će se provoditi na Klinici za internu medicinu

Naslov: „USPOREDBA DIKLOFENAK NATRIJA I CEFTAZIDIMA U SMANJENJU NASTANKA POST ercp PANKREATITISA – RANDOMIZIRANA, KONTROLIRANA STUDIJA.“

Glavni ispitivač: Dr.sc. Goran Hauser, dr.med.

Mjesto istraživanja: KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA
KLINIKA ZA INTERNU MEDICINU

Pregledani dokumenti:

- Zamolba
- Obrazloženje istraživanja
- Suglasnost za sudjelovanje
- Informirani pristanak
- Suglasnost predstojnika klinike
- Odobrenje Povjerenstva za lijekove

PROVOĐENJE ZNANSTVENOG ISTRAŽIVANJA ODOBRENO
SJEDNICA ODRŽANA: 14. ožujka 2013.

PRISUTNI NA SJEDNICI:

Prof. dr. sc. Neda Smiljan-Severinski, dr.med.
Prof.dr.sc. Srđan Novak, dr.med.
Mr.sc. Kristina Lah-Tomulić, dr.med.
Doc.dr.sc. Harry Nikolić, dr.med.
Mirjana Pernar, dipl.psiholog
Prof.dr.sc. Vera Vlahović-Palčevski, dr.med.
Doc.dr.sc. Vlatka Lajnert, dr.med.dent.

Klasa: 003-05/13-01/04
Ur.broj: 2170-29-02/1-13-2
Rijeka, 14. ožujka 2013.

Potpis predsjednice i pečat:
Prof.dr.sc. Neda Smiljan-Severinski, dr.med.

Prof.dr.sc. Neda Smiljan-Severinski, dr.med.
specijalizirana za ginekologiju i perinatologiju
subspecijalizirana za reproduktivnu medicinu
01270

UPITNIK UZ UPUTNICU ZA ERCP

Stranica 1.

1. Ime, prezime/Odjel:

2. Godište: _____

3. Spol

- M
- Ž

4. Maksimalne vrijednosti:

Uk. Bil. _____ Dir. Bil _____ AST _____

ALT _____ AP _____

GGT _____ A_U _____ A_S _____

5. Prebolio akutni pankreatitis:

- DA
- NE

6. Boluje od kroničnog pankreatitisa:

- DA
- NE

7. Uputna dijagnoza

- koledokolitijaza
- bilijarni pankreatitis
- neoplazma EH vodova
- neoplazma žučnjaka
- neoplazma gušterače
- ostalo (navesti):

8. Medikamentozna priprema

- Konakion
- SSP
- Ostalo (navesti:

_____)

9. S/U amilaza 4 do 6 sati iza
zahvata: _____/_____

10. S/U amilaza 18-24 h iza
zahvata _____/_____

11. Bolovi u trbuhu u trajanju >24 h nakon
zahvata

- DA
- NE

12. VAS skor: _____

Upute: bolesnik mora biti **natašte** i imati uredan **koagulogram**. Osigurati i.v. put koji nužno **mora biti** na **desnoj** podlaktici ili šaci (**ne u lakatnom pregibu**).

Kontrola lab. nalaza (amilaze u serumu) 4-6 h i 18-24 h nakon zahvata. Potrebno je registrirati trajanje bolova u trbuhu (epigastrij) ša širenjem u leđa nakon zahvata ukoliko su trajali dulje od 24 sata ili više nakon zahvata.

**POPUNJAVA SE NA ODJELU I
PRILAŽE UZ UPUTNICU ZA
ERCP!**

Lab nalazi kod prijema:

GUP: _____

Na: _____

K: _____

Ureja: _____

Kreatinin: _____

CRP: _____

Hb: _____

L: _____

Tr: _____

PV: _____

BMI: _____ (T _____ kg V _____ cm)

**POPUNJAVA ENDOSKOPIČAR
TIJEKOM/NAKON ZAHVATA**

Stranica 2.

1. Kanulacija-upisati broj pokušaja

• _____

2. Igličasti nož

- DA NE

3. Uspješna kanulacija

- DA NE

4. Primjena balona

- DA NE

5. Primjena Dormie

- DA NE

6. Prikaz pankreatikusa

- DA NE

7. Pankreatični stent

- DA NE

8. Broj kamenaca

9. Veličina najvećeg kamenca

10. Endoskopska dijagnoza

- koledokolitijaza
- bilijarni pankreatitis
- neoplazma EH vodova
- neoplazma žučnjaka
- neoplazma gušterače
- Ostalo

11. Postupak

- Ekstrakcija koledokolita
- Postavljanje stenta (metalni, plastični) (broj____)
- Bris četkicom
- Biopsija kliještima
- Ostalo

12. Sedacija

- Midazolam
- Dolantin
- Kombinacija
- Opća anestezija
- Ostalo

13. Komplikacije tijekom zahvata

- krvarenje
- perforacija
- Ostalo
- Ništa

14. Odgođene komplikacije

- PEP
- kasna perforacija
- odgođeno krvarenje
- Ništa

15. Konačni ishod

- potpuni oporavak
- djelomični oporavak
- smrtni ishod
- produljena hospitalizacija

16. Hitnost postupka (unutar 48 od prijema)

- DA NE

17. Zadovoljavajuća drenaža nakon stenta

- DA NE NESIGURNO

18. Potpuno odstranjenje konkremenata

- DA NE NESIGURNO

19. Način dijagnostike:

- UTZ abdomena
- EUZ
- MRCP
- Ostalo _____

20. Širina koledokusa

- UTZ: _____mm
- EUS: _____mm
- ERCP: _____mm
- MRCP: _____mm

21. Zahvat počeo u: _____ h

22. Zahvat završio u: _____ h

23. Liječnik: _____

24. Sestra:-

8. LITERATURA

1. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012 Apr;6(2):172–87.
2. Opačić M. Gallbladder diseases. *Medicus*. 2006;15(1):161–8.
3. Aronson N, Director Carole Redding Flamm P, Project Director David Mark M, Frank Lefevre M, Bohn RL, Beth Finkelstein M, et al. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: Evidence Report/Technology Assessment, No. 50. 2002;
4. by P, Standards Practice Committee AO, Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 71:1–9.
5. Wang P, Li Z-S, Liu F, Ren X, Lu N-H, Fan Z-N, et al. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jan;104(1):31–40.
6. Chathadi K V, Chandrasekhara V, Acosta RD, Anton Decker MBBCh MRCP MHA G, Early DS, Eloubeidi MA, et al. The role of ERCP in benign diseases of the biliary tract. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:795–803.
7. Loperfido S, Costamagna G. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Indications, patient preparation, and complications [Internet]. [cited 2017 May 17]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/endoscopic-retrograde-cholangiopancreatography-indications-patient-preparation-and-complications>
8. Dumonceau J, Andriulli A, Elmunzer B, Mariani A, Meister T, Deviere J, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis - updated. Vol. 46(9), *Endoscopy*. 2014. p. 799–815.

9. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of Endoscopic Biliary Sphincterotomy. *N Engl J Med.* 1996 Sep 26;335(13):909–19.
10. Cheng C-L, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2006 Jan;101(1):139–47.
11. Donnellan F, Byrne MF. Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2012 Jan;2012:796751.
12. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc.* 2004 Jun;59(7):845–64.
13. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* Jan;37(3):383–93.
14. Hauser G, Milosevic M, Stimac D, Zerem E, Jovanovic P, Blazevic I. Preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: What can be done? *World J Gastroenterol.* 2015;21(4):1069.
15. Anderson MA, Fisher L, Jain R. Complications of ERCP [Internet]. *Gastrointest Endosc* Volume 75, No. 3. 2012 [cited 2015 Apr 27]. p. 467–73. Available from: <http://www.asge.org/assets/0/71542/71544/076fbf43-9959-4859-8286-bc62fec2b5dc.pdf>
16. 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.

17. Christoforidis E, Goulimaris I, Kanellos I, Tsalis K, Demetriades C, Betsis D. Post-ERCP Pancreatitis and Hyperamylasemia: Patient-Related and Operative Risk Factors. *Endoscopy*. 2002 Apr 3;34(4):286–92.
18. Testoni PA, Mariani A, Giussani A, Vailati C, Masci E, Macarri G, et al. 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 Aug 6;105(8):1753–61.
19. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2001;54(4):425–34.
20. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2379–400.
21. Woods KE, Willingham FF. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography associated pancreatitis: A 15-year review. *World J Gastrointest Endosc*. 2010 May 16;2(5):165–78.
22. Mäkelä A, Kuusi T, Schröder T. Serum phospholipase A2, amylase, lipase, and urinary amylase activities in relation to the severity of acute pancreatitis. *Eur J Surg*. 1997 Dec;163(12):915–22.
23. Gross V, Leser HG, Heinisch A, Schölmerich J. Inflammatory mediators and cytokines--new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? *Hepatogastroenterology*. 1993 Dec;40(6):522–30.
24. El Zouhairi M, Swartz D, Shah T. Post-ERCP Pancreatitis: Mechanisms, Risk Factors, and Prevention. *Pancreat Disord Ther*. 2013;03(02).

25. Pezzilli R, Romboli E, Campana D, Corinaldesi R. Mechanisms Involved in the Onset of Post-ERCP Pancreatitis. *JOP J Pancreas JOP J Pancreas* –. 2002;3(6):162–8.
26. Sherman S. ERCP and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1994 Mar;89(3):303–5.
27. Rätty S, Sand J, Pulkkinen M, Matikainen M, Nordback I. Post-ERCP pancreatitis: reduction by routine antibiotics. *J Gastrointest Surg*. Jan;5(4):339–45; discussion 345.
28. Guda N. Prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Dig Endosc*. 2012;3(5):68.
29. Williams E, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan R, Martin D, et al. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2007 Sep;39(9):793–801.
30. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2001 Feb;96(2):417–23.
31. 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 Jul;70(1):80–8.
32. Cooper ST, Slivka A. Incidence, Risk Factors, and Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36(2):259–76.
33. Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA. Risk Factors for Pancreatitis Following Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Meta-Analysis. *Endoscopy*. 2003 Oct;35(10):830–4.

34. Trap R, Adamsen S, Hart-Hansen O, Henriksen M. Severe and Fatal Complications After Diagnostic and Therapeutic ERCP: A Prospective Series of Claims to Insurance Covering Public Hospitals. *Endoscopy*. 1999 Feb;31(2):125–30.
35. Testoni PA, Mariani A, Aabakken L, Arvanitakis M, Bories E, Costamagna G, et al. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline.
36. Mariani A, Giussani A, Di Leo M, Testoni S, Testoni PA. Guidewire biliary cannulation does not reduce post-ERCP pancreatitis compared with the contrast injection technique in low-risk and high-risk patients. *Gastrointest Endosc*. 2012 Feb;75(2):339–46.
37. Artifon ELA, Sakai P, Cunha JEM, Halwan B, Ishioka S, Kumar A. Guidewire Cannulation Reduces Risk of Post-ERCP Pancreatitis and Facilitates Bile Duct Cannulation. *Am J Gastroenterol*. 2007 Oct;102(10):2147–53.
38. Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, McHenry L, Fogel EL, Sherman S, et al. Frequency and severity of post-ERCP pancreatitis correlated with extent of pancreatic ductal opacification. *Gastrointest Endosc*. 2007 Mar;65(3):385–93.
39. Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis G. Guide wire-assisted cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2013 Jun 27;45(08):605–18.
40. Rabenstein T, Schneider HT, Nicklas M, Ruppert T, Katalinic A, Hahn EG, et al. Impact of skill and experience of the endoscopist on the outcome of endoscopic sphincterotomy techniques. *Gastrointest Endosc*. 1999 Nov;50(5):628–36.
41. Kawaguchi Y, Ogawa M, Omata F, Ito H, Shimosegawa T, Mine T. Randomized controlled

- trial of pancreatic stenting to prevent pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *World J Gastroenterol*. 2012 Apr 14;18(14):1635–41.
42. Li G-D, Jia X-Y, Dong H-Y, Pang Q-P, Zhai H-L, Zhang X-J, et al. Pancreatic Stent or Rectal Indomethacin-Which Better Prevents Post-ERCP Pancreatitis?: A Propensity Score Matching Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(10):e2994.
 43. Das A, Singh P, Sivak M V., Chak A. Pancreatic-stent placement for prevention of post-ERCP pancreatitis: a cost-effectiveness analysis. *Gastrointest Endosc*. 2007 Jun;65(7):960–8.
 44. Sherman S. Prophylactic pancreatic stents to prevent ERCP-induced pancreatitis: When do you use them? [Internet]. [cited 2017 Mar 30]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/prophylactic-pancreatic-stents-to-prevent-ercp-induced-pancreatitis-when-do-you-use-them>
 45. Mazaki T, Mado K, Masuda H, Shiono M. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2014 Feb 24;49(2):343–55.
 46. Choudhary A, Bechtold ML, Arif M, Szary NM, Puli SR, Othman MO, et al. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2011 Feb;73(2):275–82.
 47. Freeman ML. Pancreatic stents for prevention of post-ERCP pancreatitis: for everyday practice or for experts only? *Gastrointest Endosc*. 2010 May;71(6):940–4.
 48. Freeman ML, Overby C, Qi D. Pancreatic stent insertion: consequences of failure and results of a modified technique to maximize success. *Gastrointest Endosc*. 2004 Jan;59(1):8–14.
 49. Thaker AM, Mosko JD, Berzin TM. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Gastroenterol Rep*. 2015 Feb;3(1):32–40.
 50. Wong L-L, Tsai H-H. Prevention of post-ERCP pancreatitis. *World J Gastrointest*

Pathophysiol. 2014 Feb 15;5(1):1–10.

51. Akshintala VS, Hutfless SM, Colantuoni E, Kim KJ, Khashab MA, Li T, et al. Systematic review with network meta-analysis: pharmacological prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Dec 20;38(11–12):1325–37.
52. Zhao L-N, Yu T, Li C-Q, Lai Y, Chen Q-K. Somatostatin administration prior to ERCP is effective in reducing the risk of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients. *Exp Ther Med.* 2014 Aug;8(2):509–14.
53. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PDR, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med.* 2012 Apr 12;366(15):1414–22.
54. Zheng M-H, Xia HH-X, Chen Y-P. Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis. *Gut.* 2008 Nov;57(11):1632–3.
55. Dai H-F, Wang X-W, Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2009 Feb;8(1):11–6.
56. Concepción-Martín M, Gómez-Oliva C, Juanes A, Díez X, Prieto-Alhambra D, Torras X, et al. Somatostatin for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind trial. *Endoscopy.* 2014 Jun 30;46(10):851–6.
57. Zheng M, Chen Y, Yang X, Li J, Zhang Y, Zeng Q. Gabexate in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol.* 2007 Dec 12;7(1):6.
58. De Palma GD, Catanzano C. Use of corticosteroids in the prevention of post-ERCP pancreatitis: results of a controlled prospective study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(4):982–5.

59. Shao L-M, Chen Q-Y, Chen M-Y, Cai J-T. Nitroglycerin in the Prevention of Post-ERCP Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2010 Jan 22;55(1):1–7.
60. BANG UC, NØJGAARD C, ANDERSEN PK, MATZEN P. Meta-analysis: nitroglycerin for prevention of post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 May 15;29(10):1078–85.
61. Sotoudehmanesh R, Eloubeidi MA, Asgari AA, Farsinejad M, Khatibian M. A randomized trial of rectal indomethacin and sublingual nitrates to prevent post-ERCP pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2014 Jun;109(6):903–9.
62. Khoshbaten M, Khorram H, Madad L, Ehsani Ardakani MJ, Farzin H, Zali MR. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jul;23(7pt2):e11–6.
63. Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, McHenry L, Fogel EL, Sherman S, et al. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointest Endosc*. 2007 Dec;66(6):1126–32.
64. Murray B, Carter R, Imrie C, Evans S, O’Suilleabhain C. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*. 2003 Jun;124(7):1786–91.
65. Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdoozan S, Ainechi S, Malboosbaf R, Nourai M. Indomethacin May Reduce the Incidence and Severity of Acute Pancreatitis After ERCP. *Am J Gastroenterol*. 2007 May;102(5):978–83.
66. Montaña Loza A, Rodríguez Lomelí X, García Correa JE, Dávalos Cobián C, Cervantes Guevara G, Medrano Muñoz F, et al. [Effect of the administration of rectal indomethacin on

- amylase serum levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and its impact on the development of secondary pancreatitis episodes]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007 Jun;99(6):330–6.
67. Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, Taylor JR, Fehmi SMA, Higgins PDR. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut.* 2008 Sep;57(9):1262–7.
68. Loperfido S, Ferrara F, Costamagna G. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis [Internet]. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2015 [cited 2015 Mar 22]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/post-endoscopic-retrograde-cholangiopancreatography-ercp-pancreatitis>
69. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy.* 2011 Jul;66(7):818–29.
70. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy.* 2011 Jan;41(1):86–95.
71. STEVENSON D. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol.* 1984 Oct;74(4):617–22.
72. Brand M, Bizo D, O’Farrell P. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography (Review). *Cochrane Collab.* 2015;(4).
73. Chandrasekhara V, Khashab MA, Raman Muthusamy V, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, et al. Adverse events associated with ERCP. 2017;

74. Uputa o lijeku, Ceftazidime [Internet]. 2013 [cited 2017 Jan 1]. Available from: www.halmed.hr
75. Brandes J, Scheffer B, Lorenz-Meyer H, Korst H, Littmann K. ERCP: Complications and prophylaxis a controlled study. [Internet]. *Endoscopy*. 1981 [cited 2015 May 1]. p. 13(1):27-30. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/E-Journal/WJGv13i26.pdf>
76. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 1998;48(1):1–10.
77. Subhani JM, Kibbler C, Dooley JS. Review article: antibiotic prophylaxis for endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Feb;13(2):103–16.
78. Khashab MA, Chithadi K V, Acosta RD, Bruining DH, Chandrasekhara V, Eloubeidi MA, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. 2015;
79. Faul F, Erdfelder E, Buchner A LG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*. 2009;41:1149–60.
80. Bai Y, Gao F, Gao J, Zou D-W, Li Z-S. Prophylactic antibiotics cannot prevent endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced cholangitis: a meta-analysis. *Pancreas*. 2009 Mar;38(2):126–30.
81. Sauter G, Grabein B, Huber G, Mannes GA, Ruckdeschel G, Sauerbruch T. Antibiotic Prophylaxis of Infectious Complications with Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. A Randomized Controlled Study. *Endoscopy*. 1990 Jul 17;22(04):164–7.

82. Mani V, Cartwright K, Dooley J, Swarbrick E, Fairclough P, Oakley C. Antibiotic Prophylaxis in Gastrointestinal Endoscopy: A Report by a Working Party for the British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. *Endoscopy*. 1997 Feb 17;29(02):114–9.
83. Harris A, Chan AC, Torres-Viera C, Hammett R, Carr-Locke D. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy*. 1999 Nov;31(9):718–24.
84. Brand M, Bizon D. Do patients with endovascular prostheses require prophylactic antibiotics before they undergo ERCP? *Gastrointest Endosc*. 2008 Dec;68(6):1242; author reply 1242.
85. Hauser G, Blažević I, Salkić N, Poropat G, Giljača V, Bulić Z, et al. Diclofenac sodium versus ceftazidime for preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective, randomized, controlled trial. *Surg Endosc*. 2017 Feb 17;31(2):602–10.
86. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2015 Jan;81(1):143–149.e9.
87. Mosler P, Sherman S, Marks J, Watkins JL, Geenen JE, Jamidar P, et al. Oral allopurinol does not prevent the frequency or the severity of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2005 Aug;62(2):245–50.
88. Buxbaum J, Yan A, Yeh K, Lane C, Nguyen N, Laine L. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb;12(2):303–7.e1.
89. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PDR, et al. A

Randomized Trial of Rectal Indomethacin to Prevent Post-ERCP Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1414–22.

90. Sherman S, Blaut U, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, et al. Does prophylactic administration of corticosteroid reduce the risk and severity of post-ERCP pancreatitis: A randomized, prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2003 Jul 1;58(1):23–9.
91. Tryliskyy Y, Bryce GJ. Post-ERCP pancreatitis: Pathophysiology, early identification and risk stratification. *Adv Clin Exp Med Adv Clin Exp Med*. 2018;27(1):1899–5276.
92. Testoni PA. Why the incidence of post-ERCP pancreatitis varies considerably? Factors affecting the diagnosis and the incidence of this complication. *JOP*. 2002 Nov;3(6):195–201.
93. Hookey LC, RioTinto R, Delhaye M, Baize M, Le Moine O, Devière J. Risk factors for pancreatitis after pancreatic sphincterotomy: a review of 572 cases. *Endoscopy*. 2006 Jul;38(7):670–6.
94. Ito K, Fujita N, Kanno A, Matsubayashi H, Okaniwa S, Nakahara K, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high risk patients who have undergone prophylactic pancreatic duct stenting: a multicenter retrospective study. *Intern Med*. 2011 Jan;50(24):2927–32.
95. Wang P, Li Z-S, Liu F, Ren X, Lu N-H, Fan Z-N, et al. Risk Factors for ERCP-Related Complications: A Prospective Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jan;104(1):31–40.
96. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TCK, Wong RCK, Ferrari AP, Montes H, et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2002 Nov 1;56(5):652–6.
97. Nader F, Magdey A, Mossalam H, Rashad FE. Risk Factors of Post-ERCP Pancreatitis. *AAMJ*. 2007;5(2):36–44.

98. DiMagno MJ, Spaete JP, Ballard DD, Wamsteker E-J, Saini SD. Risk models for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (PEP): smoking and chronic liver disease are predictors of protection against PEP. *Pancreas*. 2013 Aug;42(6):996–1003.
99. Debenedet AT, Raghunathan TE, Wing JJ, Wamsteker E-J, DiMagno MJ. Alcohol use and cigarette smoking as risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Mar;7(3):353–8e4.
100. Amornytin S, Phasurin T, Wongnuch P. Pain score within twenty-four hours post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a comparison between diagnostic and therapeutic procedures. *Gastroenterol Insights*. 2009 Dec 9;1(1):7.
101. Zitinic I, Plavsic I, Poropat G, Hauser G. ERCP induced and non-ERCP-induced acute pancreatitis: Two distinct clinical entities? *Med Hypotheses*. 2018;113.
102. Fung AS, Tsiotos GG, Sarr MG. ERCP-induced acute necrotizing pancreatitis: is it a more severe disease? *Pancreas*. 1997 Oct;15(3):217–21.
103. Testoni PA, Vailati C, Giussani A, Notaristefano C, Mariani A. ERCP-induced and non-ERCP-induced acute pancreatitis: Two distinct clinical entities with different outcomes in mild and severe form? *Dig Liver Dis*. 2010 Aug;42(8):567–70.
104. Abid GH, Siriwardana HP, Holt A, Ammori BJ. Mild ERCP-induced and non-ERCP-related acute pancreatitis: two distinct clinical entities? *J Gastroenterol*. 2007 Feb;42(2):146–51.
105. Mine T. Is post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis the same as acute clinical pancreatitis? Vol. 42, *Journal of gastroenterology*. Japan; 2007. p. 265–6.
106. Vege SS. Acute Pancreatitis [Internet]. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2017 [cited 2017 Dec 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/acute->

pancreatitis-beyond-the-basics

107. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1252–61.
108. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan;62(1):102–11.
109. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2006 Nov;33(4):323–30.
110. Perez S, Pereda J, Sabater L, Sastre J. Redox signaling in acute pancreatitis. *Redox Biol*. 2015 Aug;5:1–14.
111. Kylanpaa L, Rakonczay ZJ, O'Reilly DA. The clinical course of acute pancreatitis and the inflammatory mediators that drive it. *Int J Inflam*. 2012;2012:360685.
112. Demols A, Deviere J. New frontiers in the pharmacological prevention of post-ERCP pancreatitis: the cytokines. *JOP*. 2003 Jan;4(1):49–57.

9. SAŽETAK

Uvod: Pankreatitis je najčešća komplikacija endoskopske retrogradne kolangiopankreatografije (ERCP). Učinkovitost rektalno apliciranog diklofenak natrija u prevenciji razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a je potvrđena u nekoliko randomiziranih multicentričnih istraživanja. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) su lijekovi s poznatim kontraindikacijama stoga ne mogu biti primijenjeni u značajnom broju bolesnika. Potencijalna alternativa za prevenciju razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a za pacijente koji ne mogu primiti nesteroidne protuupalne lijekove uključuje profilaktičku primjenu antibiotika.

Ciljevi: Usporediti učinkovitost parenteralno primijenjenog ceftazidima sa rektalno apliciranim diklofenak natrijem za profilaksu pankreatitisa nakon ERCP-a.

Metode: Prospektivno su u studiju uključeni bolesnici koji su u periodu od lipnja 2013. do veljače 2015. godine bili podvrgnuti zahvatu ERCP-a. U dvostruko slijepom, randomiziranom, kliničkom istraživanju bolesnici su primali ili supozitorij diklofenak natrija rektalno (100 mg) i placebo intravenozno (grupa A) ili ceftazidim (2 g) intravenozno i placebo rektalno (grupa B) neposredno prije zahvata. Pratili se u se laboratorijske vrijednosti serumskih i urinskih amilaza, te klinički nalaz u bolesnika nakon ERCP-a. Pankreatitis nakon ERCP-a je bio definiran sukladno standardiziranim kriterijima prema konsenzusu iz 1991. godine.

Rezultati: Od ukupno 272 bolesnika uključena u studiju (grupa A: 129, grupa B: 143) 32 bolesnika su razvila pankreatitis (grupa A: 11 [8.5%]; grupa B: 21 [14.7 %]; $P=0.17$; relativni rizik=1.72; 95% interval pouzdanosti [CI]=0.86–3.43). Stupanj ozbiljnosti pankreatitisa, kao niti registrirane komplikacije, nisu se značajno razlikovali između dvije grupe bolesnika. Uzimajući u obzir dijagnostički značaj za predikciju pankreatitisa nakon ERCP-a, vrijednosti serumskih i urinskih amilaza 4 do 6 sati nakon zahvata sui male podjednaku površinu ispod krivulje osjetljivosti

(0.88 [95% CI=0.84–0.92; $P<0.0001$] and 0.89 [95% CI=0.85–0.93; $P<0.0001$]). Vrijednosti serumskih amilaza ≥ 560 U/L i urinskih amilaza ≥ 1150 U/L imaju pozitivnu prediktivnu vrijednost za razvoj pankreatitisa nakon ERCP-a ≥ 10 . Vizualno analogna skala boli u trbuhu sa pragom postavljenim na vrijednost ≥ 5 ima odličan dijagnostički potencijal za predviđanje razvoja pankreatitisa nakon procedure.

Zaključak: Incidencija pankreatitisa nakon ERCP-a nije se statistički značajno razlikovala između dvije skupine bolesnika. Ceflazidim može poslužiti kao dobra alternativa nesteroidnim protupalnim lijekovima u prevenciji razvoja pankreatitisa u bolesnika umjerenog rizika. Kao korisni rani prediktori razvoja pankreatitisa nakon ERCP-a mogu poslužiti vrijednosti serumskih i urinskih amilaza u kombinaciji sa VAS skalom za bol u trbuhu.

Ključne riječi: Nesteroidni protu-upalni lijekovi. Ceflazidim. ERCP. Pankreatitis.

10. SUMMARY

Diclofenac sodium versus ceftazidime for preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective, randomized, controlled trial.

Background: Pancreatitis is the most common complication of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). The efficacy of rectally administered diclofenac sodium in the prevention of PEP has been confirmed in several randomized multicenter trials. One of the potential alternatives in patients with contraindications to NSAIDs are antibiotics.

Aims: To compare the efficacy of prophylactic, parenterally administered ceftazidime and rectally applied diclofenac sodium for the prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (PEP).

Methods: In a double-blind, randomized, controlled trial, patients received a suppository containing diclofenac sodium rectally (100 mg) and placebo intravenously (group A) or ceftazidime intravenously (1 g) and placebo rectally (group B) immediately before the procedure. The serum and urine amylase levels were recorded and the patients were clinically evaluated after ERCP.

Results: Of the 272 patients enrolled (group A: 129; group B: 143), 32 developed pancreatitis (group A: 11 [8.5 %]; group B: 21 [14.7 %]; $P = 0.17$; relative risk = 1.72; 95 % confidence interval [CI] = 0.86–3.43). The severity of the pancreatitis or complications did not significantly differ between the groups. With regard to their diagnostic value for predicting PEP, both serum and urine amylase levels at 4–6 h after ERCP had similar areas under the receiver operating characteristics curve (0.88 [95% CI=0.84–0.92; $P<0.0001$] and 0.89 [95% CI=0.85–0.93; $P<0.0001$], respectively). A serum amylase level of ≥ 560 U/L and urine amylase level of ≥ 1150 U/L indicated a positive likelihood ratio for post-ERCP pancreatitis of ≥ 10 . Moreover, the threshold visual analog scale score of 5 for abdominal pain after ERCP had excellent diagnostic potential for predicting the presence or absence of post-ERCP pancreatitis.

Conclusions: The PEP incidence did not differ between the ceftazidime and diclofenac sodium groups. In patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug contraindications, antibiotics can be considered a safe alternative to diclofenac sodium for PEP prevention. Moreover, the visual analog scale for abdominal pain has excellent diagnostic value for predicting PEP.

Keywords: Anti-inflammatory agents. Nonsteroidal. Ceftazidime. ERCP. Pancreatitis.

11. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Ivana Žitinić, rođ. Blažević

Elektronička pošta: ivana.blazevic@icloud.com

Ivana Žitinić, rođena je 21. studenog 1987. godine u Slavonskom Brodu kao najstarije dijete Mare i Velimira Blažević. Osnovnu školu je završila u Malom Lošinj, nakon čega je pohađala Salezijansku klasičnu gimnaziju u Rijeci. Integrirani dodiplomski i diplomski studij medicine je upisala 2006. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, gdje je 2012. godine diplomirala. Godinu dana kasnije upisuje poslijediplomski doktorski studij Klinička medicina utemeljena na dokazima na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu. Trenutno je specijalizantica Hitne medicine u Kliničkom bolničkom centru Rijeka.

RADNO ISKUSTVO

- Datumi (od - do) Svibanj 2015. -
- Naziv i adresa poslodavca Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
- Naziv radnog mjesta Naslovni asistent na Katedri za Internu medicinu

- Datumi (od - do) Veljača 2014. –
- Naziv i adresa poslodavca Kliničko - bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
- Naziv radnog mjesta Centar za hitnu medicinu
- Naziv radnog mjesta Doktorica medicine – specijalizant hitne medicine

- Datumi (od - do) Studeni 2012. – Prosinac 2013.
- Naziv i adresa poslodavca Neuropsihijatrijska bolnica "Dr. Ivan Barbot", Jelengradska 1a, Popovača
- Naziv radnog mjesta Doktorica medicine - pripravnik

ŠKOLOVANJE

- Datumi (od - do) 21. Studeni 2013.
- Naziv i vrsta organizacije izobrazbe i stručnog usavršavanja Stručni ispit pred komisijom Ministarstva zdravlja

- Datumi (od - do) Travanj 2013. –
- Naziv i vrsta organizacije izobrazbe i stručnog usavršavanja Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
- Naziv radnog mjesta Poslijediplomski studij "Klinička medicina utemeljena na dokazima"

- Datumi (od - do) Studeni 2006. – Srpanj 2012.
- Naziv i vrsta organizacije izobrazbe i stručnog usavršavanja Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
- Naziv dobivenog zvanja Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine
- Naziv radnog mjesta Doktorica medicine
- Stupanj prema državnoj klasifikaciji VSS

- Datumi (od - do) Rujan 2002. – Lipanj 2006.

• Naziv i vrsta organizacije izobrazbe i stručnog usavršavanja	Salezijanska klasična gimnazija s pravom javnosti, Rijeka
• Naziv dobivenog zvanja	Gimnazijalac
• Stupanj prema državnoj klasifikaciji	SSS
Napomena	Oslobođena polaganja mature zbog odličnog uspjeha u sva četiri razreda srednje škole
• Datumi (od - do)	Rujan 1994. – Lipanj 2002.
• Naziv i vrsta organizacije izobrazbe i stručnog usavršavanja	Osnovna škola Mario Martinolić, Mali Lošinj

STRUČNO USAVRŠAVANJE

• Godina	2017.
• Trajanje	24.-26. ožujak
• Mjesto održavanja	Zagreb, Hotel International
• Naziv usavršavanja	Cardio Standalone
• Godina	2016.
• Trajanje	10.-11. listopada
• Ustanova	Medicinski fakultet Rijeka, kadaverski laboratorij
• Naziv usavršavanja	Intraosealni pristup, EZ-IO
• Godina	2015.
• Trajanje	13.-14. studeni
• Ustanova	Budimpešta, Mađarska
• Naziv usavršavanja	Quality in endoscopy: ERPC and EUS
• Godina	2015.
• Trajanje	23.-25. listopada
• Ustanova	Slavonski brod
• Naziv usavršavanja	Medicinski odgovor na velike nesreće
• Godina	2015.
• Trajanje	03.-05. srpanj
• Ustanova	CroErc, Kabinet vještina, Rijeka
• Naziv usavršavanja	European Trauma Course
• Godina	2015
• Trajanje	13.-15.ožujak
• Ustanova	HGSS, Fužine
• Naziv usavršavanja	International trauma life support
• Godina	2014.
• Trajanje	24.-26. listopada
• Ustanova	Croatian society of obesity
• Naziv usavršavanja	EAGEN Course, Obesity – metabolic and nutritional problem in Western and Eastern Europe
• Godina	2014.
• Trajanje	23. svibanj

• Ustanova	Kabinet vještina Rijeka, u organizaciji USabcd
• Naziv usavršavanja	Osnove FATE ultrazvuka
• Godina	2014.
• Trajanje	18. travanj
• Ustanova	Kabinet Vještina Rijeka, u organizaciji Katedre za anesteziologiju Rijeka
• Naziv usavršavanja	Ultrazvuk abdomena i toraksa u hitnoći
• Godina	2013.
• Trajanje	11.-13. Listopad
• Ustanova	European Resuscitation Council / Croatian Resuscitation Council
• Naziv usavršavanja	Advance Life Support - ALS provider course
• Godina	2013.
• Trajanje	20. svibanj – 30.lipanj 2013.
• Ustanova	University of Pennsylvania, Perleman School of medicine
• Naziv usavršavanja	Cardiac Arrest, Hypothermia, and Resuscitation Science
Napomena	Online predmet putem internetske platforme www.coursera.org
• Godina	2011.
• Trajanje	6.-22. Svibanj
• Ustanova	Rochester Institute of Technology (RIT), New York State, USA
• Naziv usavršavanja	Bilateralna razmjena
• Godina	2011.
• Trajanje	11. svibnja 2011.
• Ustanova	Center for Bioscience Education and Technology, Rochester Institute of Technology (RIT), New York, USA
• Područje usavršavanja	Primjena ultrazvuka
• Naziv usavršavanja	Ultrasound Education and Training

STRUČNI ČLANCI I ZNAJSTVENI RADOVI

• Autori	Žitinić I, Plavšić I, Poropat G, Hauser G.
• Naziv	ERCP induced and non-ERCP-induced acute pancreatitis: two distinct clinical entities?
• Autori	Hauser G, Blažević I, Salkić N, Poropat G, Giljača V, Bulić Z, Štimac D.
• Naziv	Diclofenac sodium versus ceftazidime for preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective, randomized, controlled trial
• Autori	Hauser G, Milosević M, Štimac D, Zerem E, Jovanović P, Blažević I.
• Naziv	Preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: What can be done? World J Gastroenterol. 2015; 21(4):1069-1080
• Autori	Sorta-Bilajac, Iva ; Blažević, Ivana ; Tancabel, Ana (ur.).
• Naziv	"The Challenge of Cross-Cultural Bioethics in the 21st Century" : Book of Abstracts; Rijeka: The International Association of Bioethics ; University of Rijeka, School of Medicine ; The Croatian Society for Clinical Bioethics, 2008

OSOBNJE VJEŠTINE I

ZNANJA

MATERINJI JEZIK

Hrvatski

OSTALI JEZICI

- Čitanje
- Pisanje
- Govor

ENGLISKI

IZVRSNO

IZVRSNO

IZVRSNO

NJEMAČKI

DOBRO

DOBRO

DOBRO

(LATINSKI I GRČKI)

(DOBRO)

(DOBRO)

(DOBRO)

SOCIJALNE VJEŠTINE I
ZNANJA

Naučena sam na timski rad, vođenje tima i rad pod stresom.
Vična sam delegaciji i komunikaciji i na drugim jezicima.

ORGANIZACIJSKE VJEŠTINE
I ZNANJA

Imam dosta iskustva u koordinaciji i organiziranju osoba, projekata i proračuna, te sam sposobna i uspješna u rješavanju problema i zadataka u radu istih.

TEHNIČKE VJEŠTINE I
ZNANJA

Dobro sam upoznata sa radom na računalu u operativnim sustavima Windows i Apple iOS,
te svim programima Microsoft Officea.

VOZAČKA DOZVOLA

Vozačka dozvola „B“ kategorije