Ο ρόλος της ERCP στην οξεία λιθιασική παγκρεατίτιδα

ΦΙΛΙΠΠΟΣ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ
Επιμελητής Β΄ Γαστρεντερολόγος, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Άγ. Παντελεήμων»

Η λιθιασική και η αλκοολική παγκρεατίτιδα είναι οι πιο συχνές αιτίες οξείας παγκρεατίτιδας στις Δυτικές κοινωνίες σε άνω του 70% των περιπτώσεων. Η νόσος διαδράμει ήπια ή μέτρια στους περισσότερους ασθενείς, ενώ σε ποσοστό 25% αυτών, σοβαρά με θνησιμότητα που προσεγγίζει το 10%.

Η σχέση οξείας παγκρεατίτιδας και λιθίασης των χοληφόρων έχει περιγραφεί από παλιά με ανεύρεση χολόλιθων στα κόπρανα στο 85-94% των ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα[1]. Υποτροπιάζοντα επεισόδια παγκρεατίτιδας είναι συχνά μέχρι και στο 50% των ασθενών και σπάνια όταν αποκατασταθεί η απρόσκοπτη ροή της χολής στο έντερο διαμέσου του χοληφόρου δένδρου. Επίσης, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με αγνώστου αιτιολογίας παγκρεατίτιδα, τελικά πάσχουν από μικροσκοπικούς χολικούς κρυστάλλους του χοληφόρου δένδρου[2].

Αν και ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός γένεσης της οξείας παγκρεατίτιδας είναι ασαφής, όλοι συμφωνούν ότι η παροδική απόφραξη του παγκρεατικού πόρου από έναν χολόλιθο παίζει καθοριστικό ρόλο. Ο ρόλος μιας επεμβατικής ενδοσκοπικής εξέτασης, όπως η ERCP, που από μόνη της μπορεί να προκαλέσει οξεία παγκρεατίτιδα στο 5% των ασθενών, δεν έχει πλήρως μελετηθεί.

Η χολολιθιασική αιτιολογία της οξείας παγκρεατίτιδας μπορεί να πιθανολογηθεί με την διαδεδομένη χρήση των υπερήχων, που όμως έχουν ευαισθησία όχι μεγαλύτερη του 75% στην διάγνωση της χοληδοχολιθίασης.

Επιπροσθέτως, η παρουσία ικτέρου, χολαγγειίτιδας, τιμών αμυλάσης άνω του 800IU/L ή αμινοτρανσφερασών άνω του τριπλάσιου του φυσιολογικού μπορεί να θέσει την ισχυρή υποψία χοληδοχολιθίασης ως αιτιολογικού παράγοντα της οξείας παγκρεατίτιδας.

Η θέση της ERCP στην αντιμετώπιση αυτών των ασθενών βασίζεται στην απάντηση δύο κρίσιμων ερωτημάτων: 1) ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν περισσότερο από αυτήν και 2) ποιος είναι ο καταλληλότερος χρόνος παρέμβασης.

Τα αποτελέσματα τεσσάρων προοπτικών τυχαιοποιημένων και μιας μη τυχαιοποιημένης μελέτης παρουσιάζονται παρακάτω.

Η Βρετανική μελέτη[3]

Η ομάδα των Neoptolemos και συν. από το Leicester της Αγγλίας τυχαιοποίησε 121 ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα και υπερηχογραφικά διαπιστωμένη χολολιθίαση, σε συντηρητική θεραπεία ή σε επείγουσα ERCP και σφιγκτηροτομή μέσα σε 72 ώρες από την εισαγωγή τους. Οι 25 από τους 59 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ERCP και οι 28 από τους 62 που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά είχαν σοβαρή παγκρεατίτιδα. Χοληδοχολιθίαση βρέθηκε στο 25% των ασθενών με ήπια και στο 63% των ασθενών με σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς με σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα είχαν στατιστικά σημαντική ελάττωση τόσο της νοσηρότητας (61% έναντι 24%) όσο και της θνησιμότητας (18% έναντι 4%), σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Επίσης, παρατηρήθηκε ελάττωση του χρόνου νοσηλείας στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ERCP και σφιγκτηροτομή (9,5 έναντι 17 ημερών).

Η κριτική που ασκήθηκε σε αυτήν τη μελέτη εστιάστηκε στην προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών σε όλους τους ασθενείς, εγείροντας το ερώτημα κατά πόσο η παρατηρούμενη κλινική βελτίωση των ασθενών οφειλόταν στη θεραπεία πιθανής χολαγγειίτιδας. Όμως, ο αποκλεισμός από την ανάλυση των ασθενών με χολαγγειίτιδα δεν άλλαξε το ευεργετικό αποτέλεσμα της πρώιμης ERCP. Επίσης, σημειώθηκε ότι μόνο 12 από τους 25 ασθενείς με σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα που αντιμετωπίστηκαν με ERCP είχαν χοληδοχολιθίαση και η μέση ηλικία των ασθενών με σοβαρή νόσο ήταν τα 75 έτη, θέτοντας το ερώτημα της βιολογικής συμπεριφοράς της νόσου σε νεότερες ηλικίες.

Η μελέτη του Hong Kong[4]

Στην μελέτη αυτή συμπεριλήφθησαν 195 ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα που τυχαιοποιήθηκαν σε συντηρητική ή ενδοσκοπική αντιμετώπιση με ERCP και σφιγκτηροτομή σε περίπτωση χοληδοχολιθίασης εντός 24 ωρών από την εισαγωγή τους. Ενδοσκοπική αντιμετώπιση υφίστανται και οι συντηρητικά θεραπευόμενοι ασθενείς σε περίπτωση επιδείνωσής τους. Λιθίαση του χοληφόρου δένδρου βρέθηκε σε 127 ασθενείς (65%). Ενενήντα επτά ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αντιμετώπιση με ERCP εντός 24 ωρών και 64 ασθενείς είχαν χολολιθίαση. Ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή έγινε σε 37 ασθενείς με χοληδοχολιθίαση. Από τους 63 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, 22 επιδεινώθηκαν και υποβλήθηκαν σε ERCP (10 βρέθηκαν με χολο- ή χοληδοχολιθίαση).

Οι ασθενείς με σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα και ενδοσκοπική αντιμετώπιση είχαν καλύτερη έκβαση σε σχέση με τους υπόλοιπους που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, με στατιστικά σημαντική ελάττωση της νοσηρότητας από το 54% στο 13% και της θνησιμότητας από το 18% στο 3%. Στους ασθενείς με ήπια οξεία παγκρεατίτιδα δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην έκβασή τους ανεξαρτήτως του τρόπου αντιμετώπισής τους. Ο προβληματισμός στη μελέτη αυτή προήλθε από το γεγονός ότι η χολολιθίαση είναι πολύ συχνή νόσος στην Ασία και ίσως έχει διαφορετική παθοφυσιολογία σε σχέση με τους Δυτικούς πληθυσμούς. Ως εκ τούτου αυτά τα αποτελέσματα ίσως να μην είναι απολύτως εφαρμόσιμα στην Δύση.

Η Πολωνική μελέτη[5]

Η τρίτη τυχαιοποιημένη μελέτη παρουσιάστηκε με τη μορφή περίληψης και αφορά σε 280 ασθενείς με λιθιασική παγκρεατίτιδα, που υποβλήθηκαν σε ERCP μέσα σε 24 ώρες από την εισαγωγή τους.

Οι 75 ασθενείς με ενσφηνωμένο λίθο θεραπεύθηκαν άμεσα με ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή και δεν τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες (συντηρητική έναντι ενδοσκοπικής θεραπείας), όπως συνέβη με τους υπόλοιπους. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική ελάττωση τόσο των επιπλοκών (17% έναντι 36%) όσο και της θνησιμότητας (2% έναντι 13%) των ασθενών που θεραπεύθηκαν με ERCP. Η μελέτη αυτή, σε αντίθεση με τις προηγούμενες, έδειξε υπεροχή της ενδοσκοπικής θεραπείας τόσο σε ασθενείς με ήπια όσο και με σοβαρή παγκρεατίτιδα.

Οι αδυναμίες της μελέτης αυτής εστιάζονται στην παρουσίασή της υπό τη μορφή περίληψης και όχι πλήρους δημοσίευσης και στη μερική τυχαιοποίησή της, αφού οι πρώτοι 75 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με ERCP και σφιγκτηροτομή και οι υπόλοιποι τυχαιοποιήθηκαν. Βέβαια, αν οι ασθενείς με ενσφηνωμένο λίθο είχαν τυχαιοποιηθεί στην ομάδα ελέγχου, τα αποτελέσματα θα ήταν πιθανά ακόμη πιο έντονα.

Η Γερμανική μελέτη[6]

Η μελέτη αυτή ήταν πολυκεντρική από 22 κέντρα της Γερμανίας και συμπεριέλαβε 238 ασθενείς με υποψία λιθιασικής παγκρεατίτιδας χωρίς ίκτερο ή χολαγγειίτιδα. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες: 126 σε πρώιμη ERCP (εντός 72 ωρών) και 112 σε συντηρητική θεραπεία. 58 ασθενείς από την πρώτη ομάδα είχαν χοληδοχολιθίαση. 20 από τους 112 ασθενείς της δεύτερης ομάδας υποβλήθηκαν σε ERCP και σε 13 από αυτούς αφαιρέθηκαν χοληδοχόλιθοι.

Η μελέτη δεν έδειξε υπεροχή της πρώιμης σφιγκτηροτομής έναντι της συντηρητικής θεραπείας. Αντίθετα, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική θεραπεία είχαν πιο συχνές επιπλοκές, ειδικά από το αναπνευστικό. Η αναδρομική κατάταξη των ασθενών ανάλογα με την βαρύτητα της παγκρεατίτιδας δεν τροποποίησε τα αποτελέσματα.

Τα επικριτικά σχόλια για αυτήν τη μελέτη ήταν πολλά. Η συντριπτική πλειοψηφία των κέντρων (εκτός από τρία) συνεισέφεραν με λιγότερο από 3 ασθενείς κατ'έτος, που πιθανά υποδηλώνει περιορισμένη εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με λιθιασική παγκρεατίτιδα. Οι αυξημένες αναπνευστικές επιπλοκές στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρώιμη ERCP δεν παρατηρήθηκαν σε άλλες μελέτες και πιθανά οφείλονται σε επιδείνωση της παγκρεατίτιδας μετά ERCP ή σε μη ικανοποιητική τεχνική ή σε λάθος χρήση των στατιστικών στοιχείων.

Επίσης, οι ασθενείς που αναμένονταν να ωφεληθούν πιο πολύ από την ενδοσκοπική παρέμβαση, όπως αυτοί με ίκτερο ή χολαγγειίτιδα, αποκλείστηκαν.

Η μετα-ανάλυση αυτών των τεσσάρων εργασιών[7], έδειξε ότι η πρώιμη ERCP και σφιγκτηροτομή ελαττώνει σημαντικά την νοσηρότητα από 38% σε 25% και τη θνητότητα από 9% σε 5%.

Για την πρόληψη των επιπλοκών σε έναν ασθενή χρειάζεται ➪

- να θεραπευθούν 8 ασθενείς με ERCP και σφιγκτηροτομή, ενώ για την πρόληψη ενός θανάτου απαιτείται θεραπεία 26 ασθενών με ERCP/σφιγκτηροτομή.

Η Ολλανδική μελέτη[8]

Μια αναδρομική μελέτη από την Ολλανδία επί 35 ασθενών με σοβαρή οξεία λιθιασική παγκρεατίτιδα παρουσιάστηκε πρόσφατα.

Συνέκρινε τα αποτελέσματα της ενδοσκοπικής παρέμβασης με ERCP και σφιγκτηροτομή σε 24 ασθενείς έναντι συντηρητικής θεραπείας σε 11 ασθενείς. Το 58% των ασθενών που θεραπεύθηκαν ενδοσκοπικά είχαν χοληδοχολιθίαση. Συνολικά οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ERCP και σφιγκτηροτομή είχαν λιγότερες παγκρεατικές νεκρώσεις, θνητότητα και χρόνο νοσηλείας.

Τέλος, η ενδοσκοπική αντιμετώπιση της οξείας παγκρεατίτιδας συνιστάται σε περιπτώσεις υποτροπιαζουσών παγκρεατιτίδων «ιδιοπαθούς» αιτιολογίας, που τελικά αποδόθηκαν σε χολικούς μικροκρυστάλλους[9].

Επίσης, σε ασθενείς με οξεία λιθιασική παγκρεατίτιδα και πολλαπλά συνοδά σοβαρά προβλήματα υγείας που δεν επιτρέπουν χειρουργική επέμβαση, συνιστάται ERCP και σφιγκτηροτομή αντί χολοκυστεκτομής[10]. Σε περίπτωση ρήξης του παγκρεατικού πόρου συνεπεία οξείας παγκρεατίτιδας, η ενδοσκοπική παροχέτευση και τοποθέτηση ενδοπρόθεσης εντός αυτού συμβάλλει στην υποχώρηση ψευδοκύστεων και παγκρεατικού ασκίτη[11].

Συμπερασματικά, πρέπει να σημειώσουμε ότι είναι δύσκολος ο συγκερασμός όλων των στοιχείων που παρατέθηκαν στις προαναφερθείσες μελέτες σε γενικές οδηγίες. Παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά τον ορισμό της βαρύτητας της παγκρεατίτιδας, της πολυοργανικής ανεπάρκειας, των τοπικών επιπλοκών και ειδικά της παγκρεατικής νέκρωσης.

Άλλες διαφορές είχαν να κάνουν με τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού στις μελέτες, την αιτιολογία της παγκρεατίτιδας στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές, τον χρόνο ενδοσκοπικής παρέμβασης και τέλος την εμπειρία στην εκτέλεση της ERCP.

Φαίνεται, όμως, ότι όλες οι μελέτες συμφωνούν στην αξία της πρώιμης ERCP σε ασθενείς με σοβαρή λιθιασική παγκρεατίτιδα.

Η Γερμανική μελέτη, βέβαια, δείχνει ότι ίσως δεν παρατηρηθεί όφελος εάν δεν συνυπάρχει ίκτερος ή χολαγγειίτιδα. Τέλος, η Πολωνική μελέτη, σε αντίθεση με τις προηγούμενες, έδειξε ότι ίσως να ωφελούνται και οι ασθενείς με ήπια παγκρεατίτιδα.

Βιβλιογραφία

1. Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. N Engl J Med.1974; 290:484-7
2. Kohut M, Nowalk A, Nowakowska-Dulawa et al. The frequency of bile duct crystals in patients with presumed biliary pancreatitis. Gastrointest Endosc 2001; 54:37-41
3. Neoptolemos JR, Carr-Locke DL, London NJ et al. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. Lancet 1988; II:979-83
4. Fan S-T, Lai ECS, Mok FPT et al. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. N Engl J Med, 1993; 328:228-32
5. Nowalk A, Nowakowska-Dulawa E, Marek T et al. Final results of the prospective, randomized, controlled study on endoscopic sphincterotomy versus conventional management in acute biliary pancreatitis [abastract]. Gastroenterology 1995; 108:A380
6. Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R et al. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. N Engl J Med. 1997; 336:237-42
7. Sharma VK, Howden CW. Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. Am J Gastroenterol 1999; 94:3,211-4
8. Besselink MGH, van Minnen LP, van Erpecum KJ et al. Beneficial effects of ERCP and papillotomy in predicted severe biliary pancreatitis. Hepato-Gastroenterology 2005; 52:37-39
9. Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. N Engl J Med. 1992; 326:589-93
10. Uomo G, Manes G, Lacceti M et al. Endoscopic sphincterotomy for the treatment of gallstone pancreatitis during pregnancy. Surg Endosc 1998; 12:394-9
11. Kozarek RA. Endoscopic therapy of complete and pancreatic duct disruptions. Gastrointest Endosc Clin N Am. 1998; 8:39-53

IG