

Epehólyag és epeutak betegségei

DR. GÓDI SZILÁRD
EGYETEMI ADJUNKTUS / PH.D.
PTE KK I.SZ. BELGYÓGYÁSZATI
KLINIKA
GASZTROENTEROLÓGIAI TANSZÉK

Témák

- ▶ Acut cholecystitis és az acut cholangitis áttekintése a 2018-as Tokyo guideline alapján (a 2023-as magyar irányelv erre épül).
 - ▶ Diagnosztika
 - ▶ Kezelési algoritmusok
- ▶ Cholangioscopia szerepe az epeúti kövesség kezelésében és a nem tisztázott epeúti szűkületek vizsgálatában
 - ▶ Vizsgálati indikációk
 - ▶ Eredményesség
 - ▶ Szövődmények

Tokyo irányelvek (TG)

- ▶ A Japán Hepato-biliaris és pancreas-sebészeti társaság a rendelkezésre álló irodalmi adatok felhasználásával időszakosan irányelveket ad ki, melyek segítséget nyújtanak az epeúti- és epehólyag gyulladás diagnosztikájában és ségítségében.
- ▶ Az irányelveket eddig 2007-ben, 2013-ban és 2018-ban adták ki.
- ▶ A magyar 2023-as irányelv erre és az ESGE irányelveire épül.
- ▶ Ezek könnyen áttekinthető, naprakész információk, melyek a mindennapokban is jól használhatók.
- ▶ Mobiltelefonos alkalmazások keretében is elérhető, ezek tartalmazzák az irányelv szövegét és kalkulátorokat is tartalmaznak.

Acut cholangitis diagnosztikája

- ▶ A Charcot triász fennállta esetén nagyon valószínű, a diagnózis. De a magas specificitás alacsony szenzitivitással társul.
- ▶ Ehelyett a TG13-ban szereplő kritériumok alapján több cholangitis kerül felismerésre (szenzitivitás 90 vs. 79,4%, $P < 0,0001$).

Table 2 TG18/TG13 diagnostic criteria for acute cholangitis [4]

-
- A. Systemic inflammation
 - A-1. Fever and/or shaking chills
 - A-2. Laboratory data: evidence of inflammatory response
 - B. Cholestasis
 - B-1. Jaundice
 - B-2. Laboratory data: abnormal liver function tests
 - C. Imaging
 - C-1. Biliary dilatation
 - C-2. Evidence of the etiology on imaging (stricture, stone, stent etc.)

Suspected diagnosis: one item in A + one item in either B or C

Definite diagnosis: one item in A, one item in B and one item in C

Note:

A-2: Abnormal white blood cell counts, increase of serum C-reactive protein levels, and other changes indicating inflammation
B-2: Increased serum ALP, r-GTP (GGT), AST, and ALT levels
Other factors which are helpful in diagnosis of acute cholangitis include abdominal pain (right upper quadrant or upper abdominal) and a history of biliary disease such as gallstones, previous biliary procedures, and placement of a biliary stent.

Acut cholangitis diagnosztikája

- ▶ Képképző vizsgálatok:
- ▶ Hasi UH: epeúti tágulat és epeúti kő irányában alacsony szenzitivitással (42 ill. 38%), de magas specificitással bír (96 ill. 100%).
- ▶ CT: nem zavarja a hasi gáz, valamint további információt nyújt (tumor, portathrombosis), de az alacsony Ca tartalmú köveknél gyenge a szenzitivitás.
- ▶ MR/MRCP: rosszul értékelhető UH, vagy CT esetén a cholestasis okának tisztázása szempontjából nyújthat hasznos információt.

Acut cholangitis súlyossága

Table 4 TG18/TG13 severity assessment criteria for acute cholangitis [4]

Grade III (severe) acute cholangitis

“Grade III” acute cholangitis is defined as acute cholangitis that is associated with the onset of dysfunction at least in any one of the following organs/systems:

1. Cardiovascular dysfunction: hypotension requiring dopamine ≥ 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per min, or any dose of norepinephrine
2. Neurological dysfunction: disturbance of consciousness
3. Respiratory dysfunction: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 300
4. Renal dysfunction: oliguria, serum creatinine > 2.0 mg/dl
5. Hepatic dysfunction: PT-INR > 1.5
6. Hematological dysfunction: platelet count $< 100,000/\text{mm}^3$

Grade II (moderate) acute cholangitis

“Grade II” acute cholangitis is associated with any two of the following conditions:

1. Abnormal WBC count ($> 12,000/\text{mm}^3$, $< 4,000/\text{mm}^3$)
2. High fever ($\geq 39^\circ\text{C}$)
3. Age (≥ 75 years old)
4. Hyperbilirubinemia (total bilirubin ≥ 5 mg/dl)
5. Hypoalbuminemia ($< \text{STD}^a \times 0.7$)

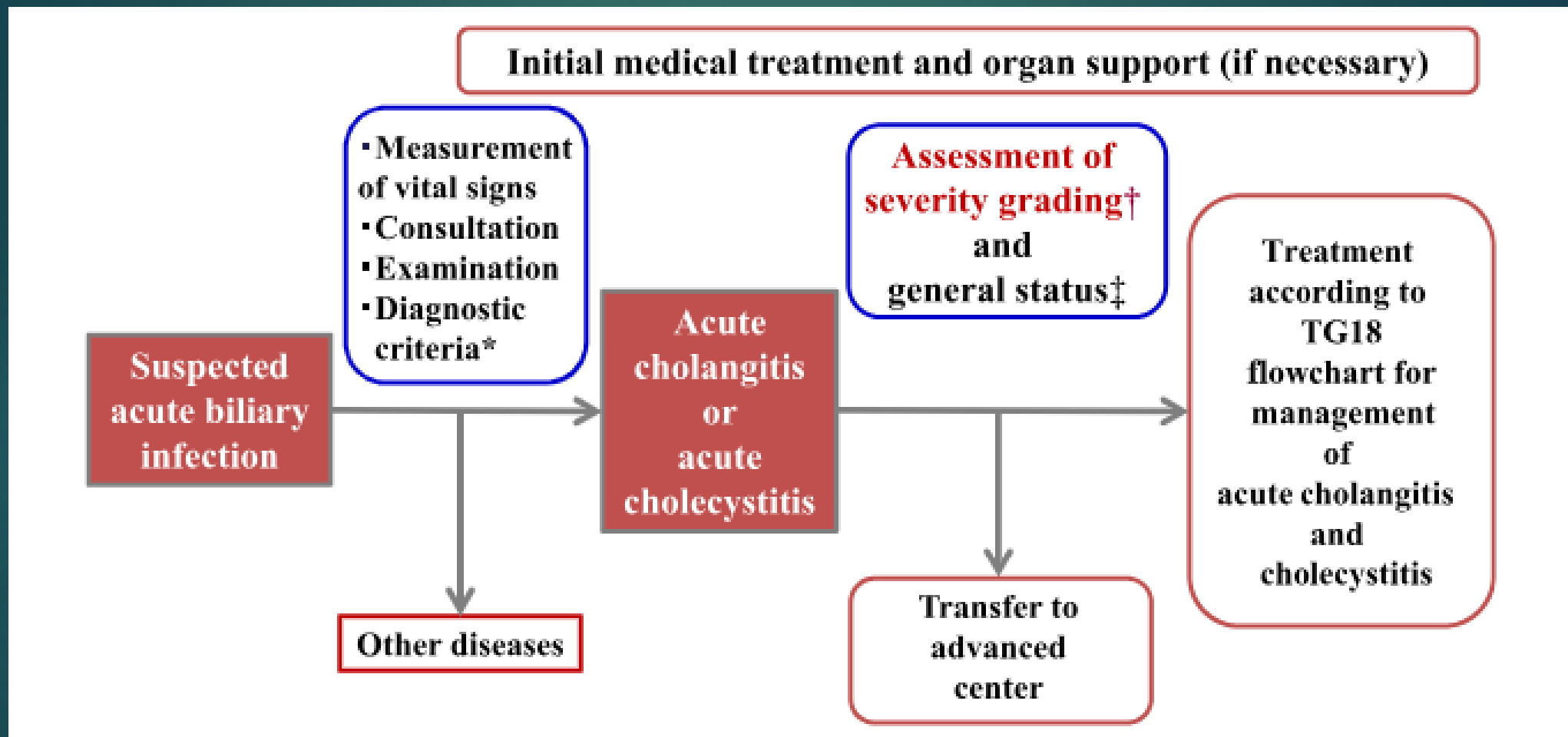
Grade I (mild) acute cholangitis

“Grade I” acute cholangitis does not meet the criteria of “Grade III (severe)” or “Grade II (moderate)” acute cholangitis at initial diagnosis.

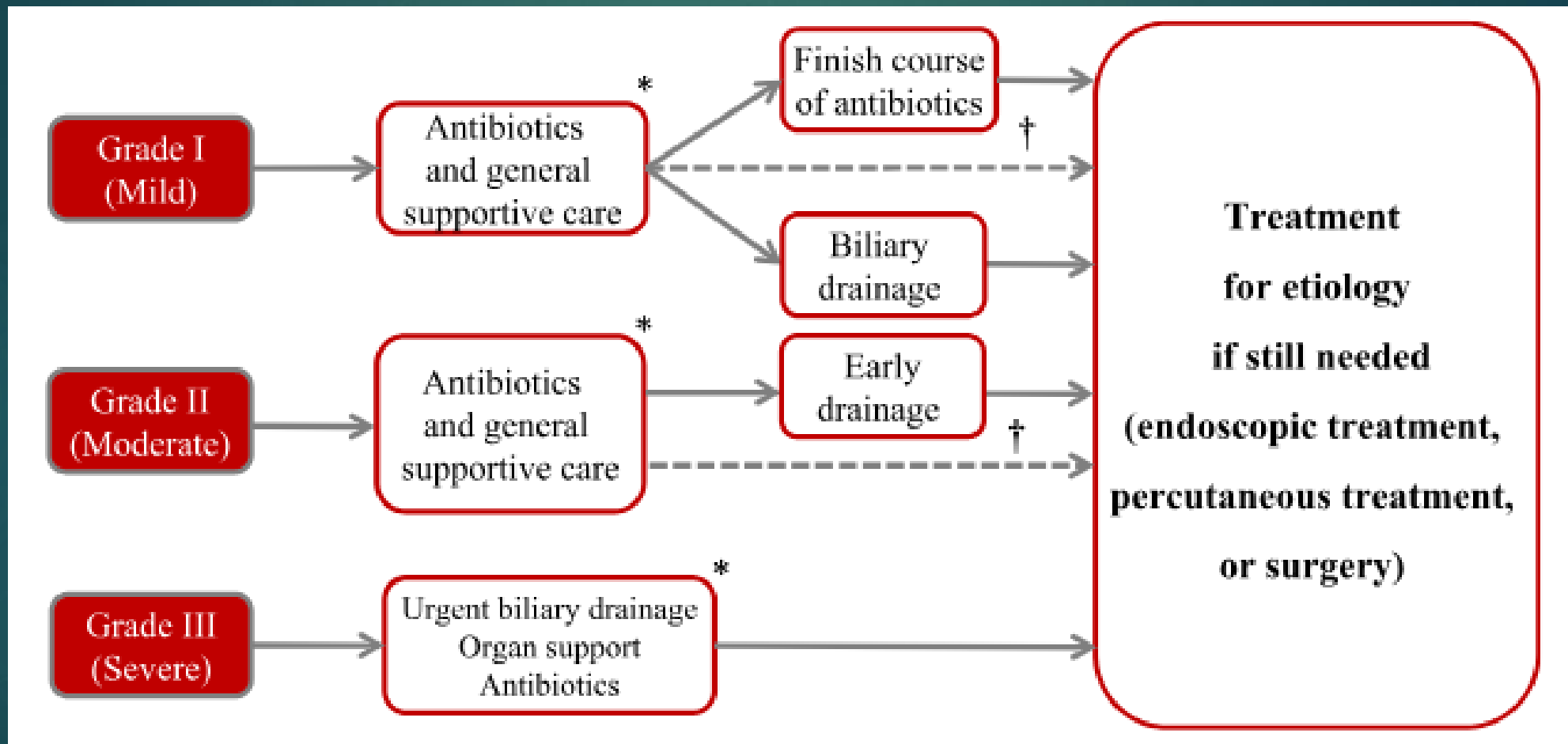
Acut cholangitis súlyossága

- ▶ A súlyosság meghatározása a szervi elégtelenség jelenlétén, az életkoron és bizonyos laboratóriumi paraméterek jelenlétén alapul.
- ▶ A PCT értéknek nem alapja a súlyosság meghatározásának.
- ▶ A súlyossági kategóriák egy esettanulmányon alapulnak. 1521 (25,1%) beteg tartozott a súlyos, 2019 (33,3%) beteg a középsúlyos, és 2523 (41,6%) beteg az enyhe csoportba.
- ▶ A súlyosabb betegséglefolyás szignifikánsan magasabb 30 napos mortalitással járt.
- ▶ Középsúlyos esetekben a korai, vagy urgens epedrenázs javította a prognózist (12 ill. 24 órán belül).
- ▶ Súlyos esetekben nem látszott, előny (lehet még korábban kellene elvégezni a drenázst).

Kezelési algoritmus



Kezelési algoritmus



Acut cholecystitis diagnosztikája

- ▶ A diagnosztika a gyulladás helyi jelein (A kritérium),
- ▶ a szisztémás gyulladákos jelein (B kritérium)
- ▶ Képzalkotó eltéréseken (C kritérium) alapul.
- ▶ Valószínű a diagnózis, ha egy A és egy B
- ▶ Biztos a diagnózis, ha egy A és egy B és C kritérium is teljesül.

Table 1 TG18/TG13 diagnostic criteria for acute cholecystitis

A. Local signs of inflammation etc.

(1) Murphy's sign, (2) RUQ mass/pain/tenderness

B. Systemic signs of inflammation etc.

(1) Fever, (2) elevated CRP, (3) elevated WBC count

C. Imaging findings

Imaging findings characteristic of acute cholecystitis

Suspected diagnosis: one item in A + one item in B

Definite diagnosis: one item in A + one item in B + C

Cited from Yokoe et al. [5]

The TG13 diagnostic criteria of acute cholecystitis was judged from numerous validation studies as useful indicators in clinical practice and adopted as TG18 diagnostic criteria without any modification

Acute hepatitis, other acute abdominal diseases, and chronic cholecystitis should be excluded

CRP C-reactive protein, *RUQ* right upper abdominal quadrant, *WBC* white blood cell

Acut cholecystitis diagnosztikája

- ▶ Képképző vizsgálatok:
- ▶ A hasi UH az elsőként választandó, mivel nem invazív vizsgálat, olcsó, széles körben elérhető, annak ellenére, hogy egyes vizsgálatok során a diagnosztikus értéke változó volt.
- ▶ Bizonytalan diagnózis esetén CT, MR/MRCP segíthet.
- ▶ Gangrenózus cholecystitis diagnosztizálására kontrasztanyagos CT, vagy MR vizsgálat javasolt.



Acut cholecystitis súlyossága

Table 7 TG18/TG13 severity grading for acute cholecystitis

Grade III (severe) acute cholecystitis

“Grade III” acute cholecystitis is associated with dysfunction of any one of the following organs/systems:

1. Cardiovascular dysfunction: hypotension requiring treatment with dopamine ≥ 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per min, or any dose of norepinephrine
2. Neurological dysfunction: decreased level of consciousness
3. Respiratory dysfunction: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 300
4. Renal dysfunction: oliguria, creatinine > 2.0 mg/dl
5. Hepatic dysfunction: PT-INR > 1.5
6. Hematological dysfunction: platelet count $< 100,000/\text{mm}^3$

Grade II (moderate) acute cholecystitis

“Grade II” acute cholecystitis is associated with any one of the following conditions:

1. Elevated WBC count ($> 18,000/\text{mm}^3$)
2. Palpable tender mass in the right upper abdominal quadrant
3. Duration of complaints > 72 h^a
4. Marked local inflammation (gangrenous cholecystitis, pericholecystic abscess, hepatic abscess, biliary peritonitis, emphysematous cholecystitis)

Grade I (mild) acute cholecystitis

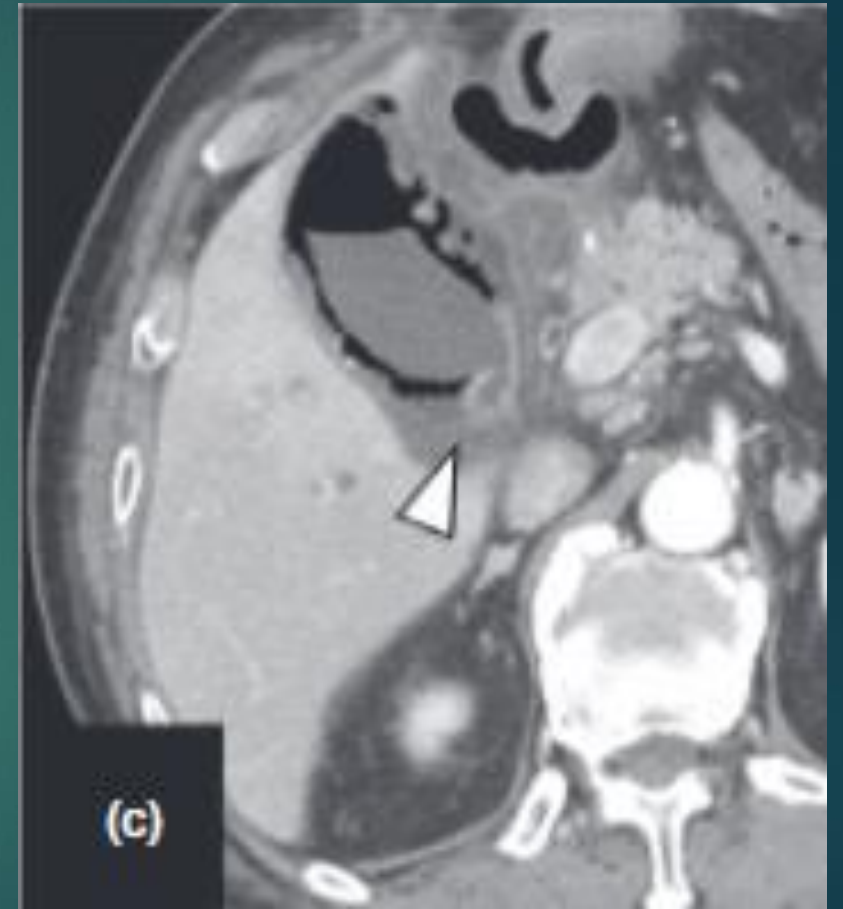
“Grade I” acute cholecystitis does not meet the criteria of “Grade III” or “Grade II” acute cholecystitis. It can also be defined as acute cholecystitis in a healthy patient with no organ dysfunction and mild inflammatory changes in the gallbladder, making cholecystectomy a safe and low-risk operative procedure

Cited from Yokoe et al. [5]: the TG13 severity assessment criteria of acute cholecystitis was judged from numerous validation studies as useful indicators in clinical practice and adopted as TG18 severity assessment criteria without any modification. To judge predictive factors of acute cholecystitis on flowchart in Grade III, serum total bilirubin level is required to measure.

^aLaparoscopic surgery should be performed within 96 h of the onset of acute cholecystitis

Acut cholecystitis súlyossága

- ▶ Súlyos cholecystitis esetén:
 - ▶ Magasabb a mortalitás
 - ▶ Hosszabb a kórházi kezelés ideje
 - ▶ Gyakrabban kell nyitott cholecystectomiába konvertálni
 - ▶ Magasabb az műtét során az epeúti sérülése veszélye



Acut cholecystitis kezelése

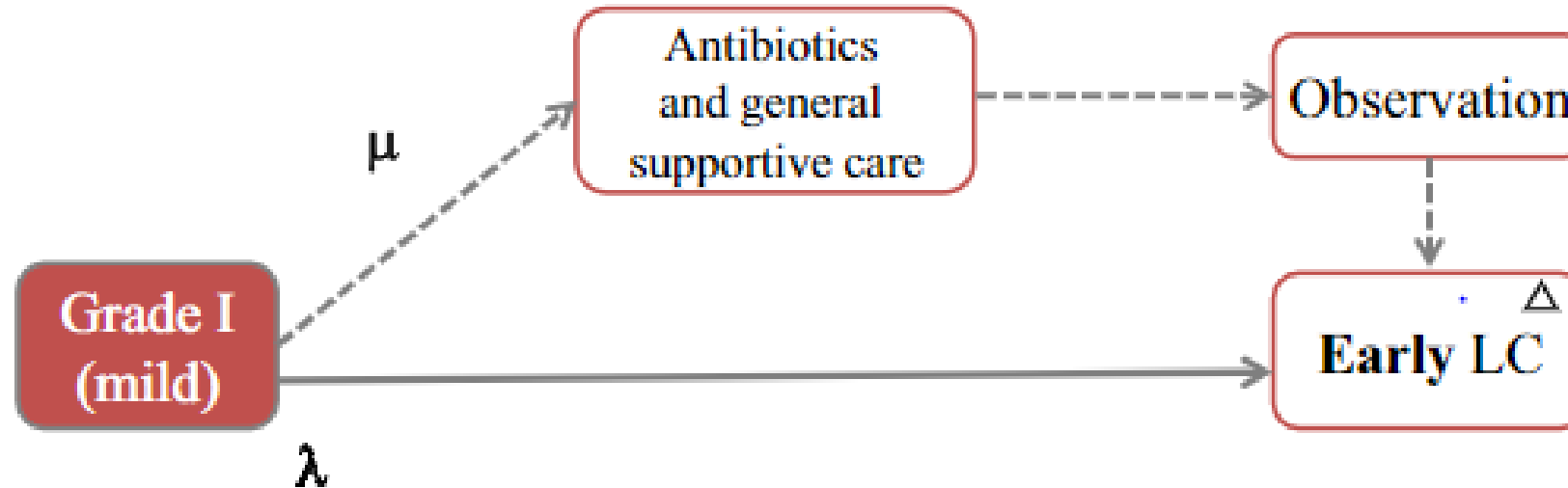


Fig. 8 TG18 flowchart for the management of acute cholecystitis Grade I. λ , CCI 5 or less and/or ASA class II or less (low risk); μ , CCI 6 or greater and/or ASA class III or greater (not low risk); Δ , in case of serious operative difficulty, bail-out procedures including conversion should be used. ASA-PS American Society of Anesthesiologists physical status. [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Acut cholecystitis kezelése

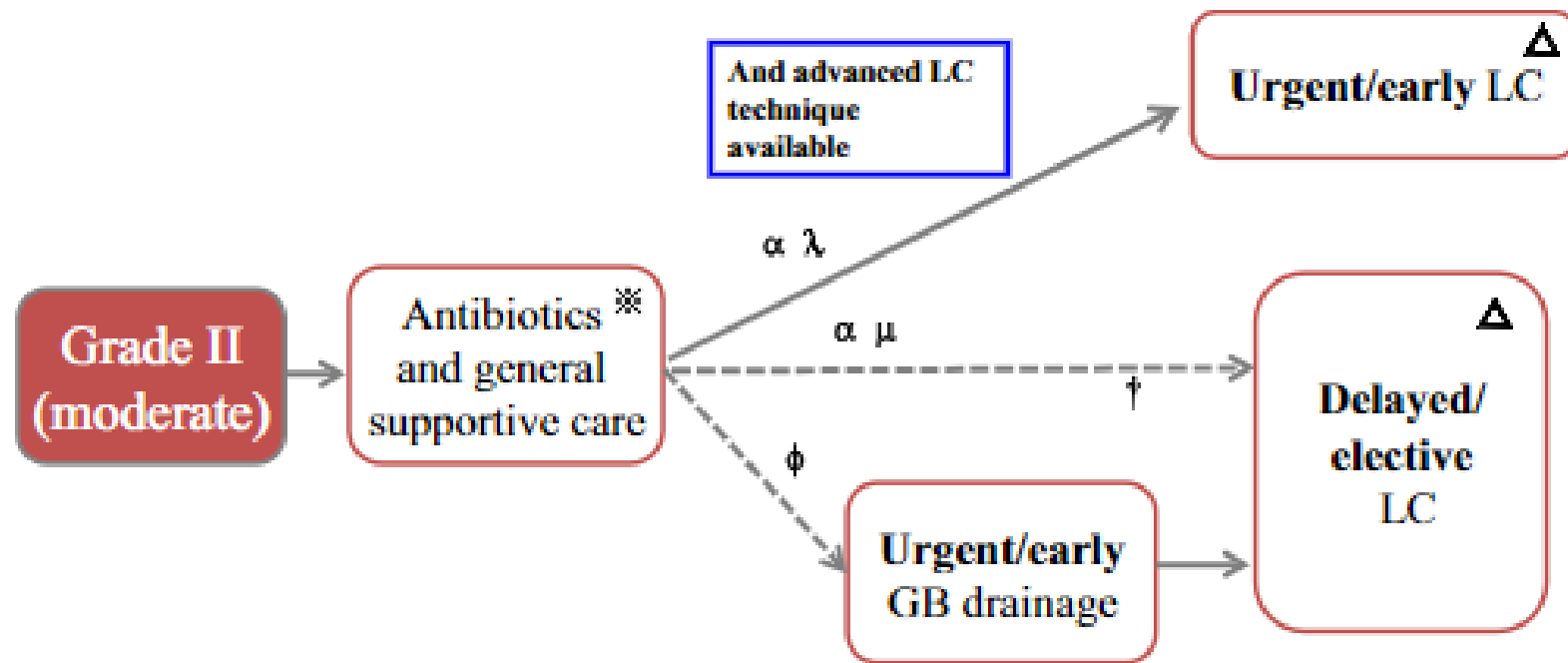


Fig. 9 TG18 flowchart for the management of acute cholecystitis Grade II. α , antibiotics and general supportive care successful; ϕ , antibiotics and general supportive care fail to control inflammation; λ , CCI 5 or less and/or ASA-PS class II or less (low risk); μ , CCI 6 or greater and/or ASA-PS class III or greater (not low risk); \otimes , performance of a blood culture should be taken into consideration before initiation of administration of antibiotics; \dagger , a bile culture should be performed during GB drainage; Δ , in case of serious operative difficulty, bail-out procedures including conversion should be used. ASA-PS American Society of Anesthesiologists physical status, CCI Charlson comorbidity index, GB gallbladder, LC laparoscopic cholecystectomy. [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Acut cholecystitis kezelése

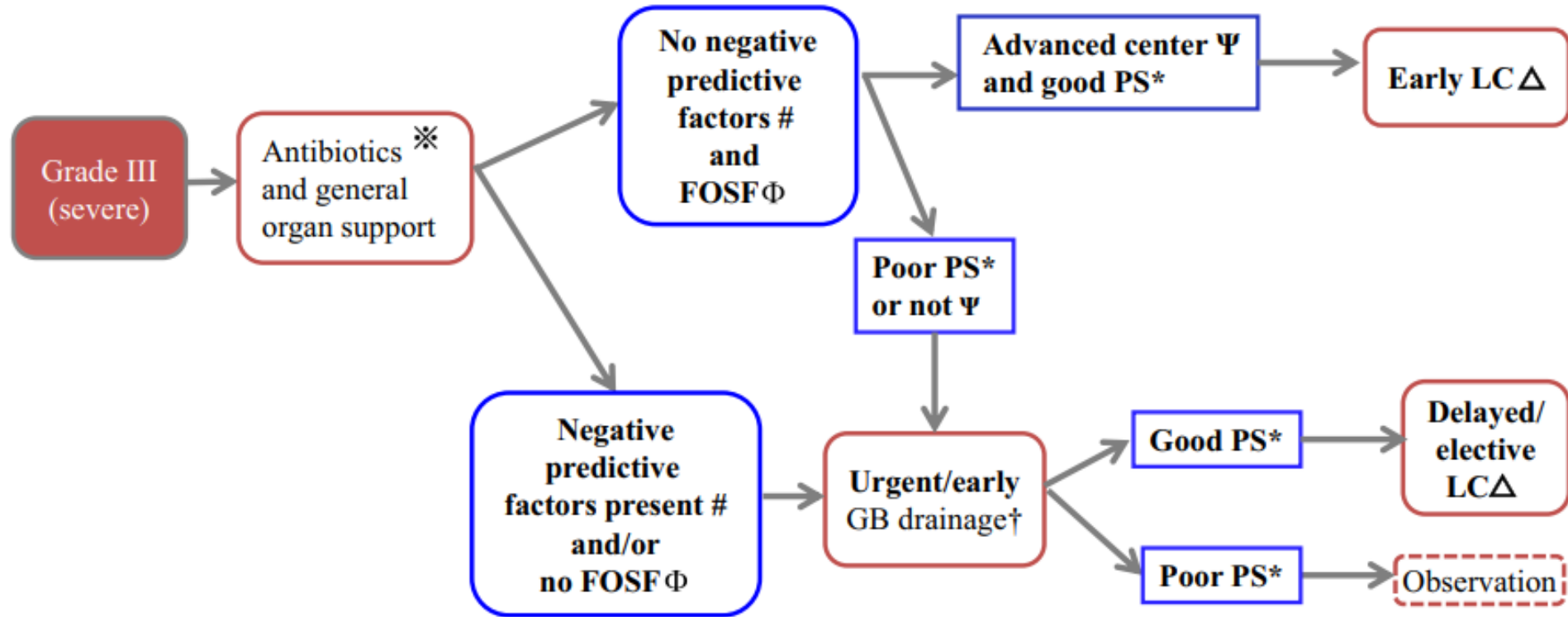


Fig. 10 TG18 flowchart for the management of acute cholecystitis Grade III. *, performance of a blood culture should be taken into consideration before initiation of administration of antibiotics; #, negative predictive factors: jaundice (TBil ≥ 2), neurological dysfunction, respiratory dysfunction; Φ , FOSF: favorable organ system failure = cardiovascular or renal organ system failure which is rapidly reversible after admission and before early LC in AC; *, in cases of Grade III, CCI (Charlson comorbidity index) 4 or greater, ASA-PS 3 or greater are high risk; †, a bile culture should be performed during GB drainage; Ψ , advanced center = intensive care and advanced laparoscopic techniques are available; Δ , in case of serious operative difficulty, bail-out procedures including conversion should be used. GB gallbladder, LC laparoscopic cholecystectomy, PS performance status [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Antimikróbás kezelés

- ▶ Minden epeutakkal kapcsolatos beavatkozás elején mikrobiológiai mintavétel szükséges.
- ▶ Szövődményes (perforált, gangreosus) cholecystitis műtete során az eltávolított szövet mikrobiológiai vizsgálata szükséges.
- ▶ Enyhe cholecystitis esetén (ha nem merül fel nosocomiális infekció), hemokultúra nem szükséges rutinszerűen.
- ▶ Az antimikrobás szerek kiválasztásakor a helyi antibiogramot, az antimikrobiális szerek korábbi használatát, vese- és májfunkciót, és egyéni érzékenységeket figyelembe kell venni.

Antimikróbás kezelés

Table 3 Antimicrobial recommendations for acute biliary infections

Severity	Community-acquired biliary infections			Healthcare-associated biliary infections ^a
	Grade I	Grade II	Grade III ^a	
Antimicrobial agents	Cholangitis and cholecystitis	Cholangitis and cholecystitis	Cholangitis and cholecystitis	Healthcare-associated cholangitis and cholecystitis
Penicillin-based therapy	Ampicillin/sulbactam ^b is not recommended if >20% resistance rate.	Piperacillin/tazobactam	Piperacillin/tazobactam	Piperacillin/tazobactam
Cephalosporin-based therapy	Cefazolin, ^c or Cefotiam, ^c or Cefuroxime, ^c or Ceftriaxone, or Cefotaxime ± Metronidazole ^d Cefmetazole, ^c Cefoxitin, ^c Flomoxef, ^c Cefoperazone/sulbactam	Ceftriaxone, or Cefotaxime, or Cefepime, or Cefozopran, or Ceftazidime ± Metronidazole ^d Cefoperazone/sulbactam	Cefepime, or Ceftazidime, or Cefozopran ± Metronidazole ^d	Cefepime, or Ceftazidime, or Cefozopran ± Metronidazole ^d
Carbapenem-based therapy	Ertapenem	Ertapenem	Imipenem/cilastatin, Meropenem, Doripenem, Ertapenem	Imipenem/cilastatin, Meropenem, Doripenem, Ertapenem
Monobactam-based therapy	–	–	Aztreonam ± Metronidazole ^d	Aztreonam ± Metronidazole ^d
Fluoroquinolone-based therapy ^e	Ciprofloxacin, Levofloxacin, Pazufloxacin ± Metronidazole ^d Moxifloxacin	Ciprofloxacin, Levofloxacin, Pazufloxacin ± Metronidazole ^d Moxifloxacin	–	–

Table 3 is modified and cited from the Tokyo Guidelines 2013 (TG13) [1]

^aVancomycin is recommended to cover *Enterococcus* spp. for grade III community-acquired acute cholangitis and cholecystitis, and healthcare-associated acute biliary infections. Linezolid or daptomycin is recommended if vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) is known to be colonizing the patient, if previous treatment included vancomycin, and/or if the organism is common in the community

^bAmpicillin/sulbactam has little activity left against *Escherichia coli*. It is removed from the North American guidelines [43, 49]

^cLocal antimicrobial susceptibility patterns (antibiogram) should be considered for use

^dAnti-anaerobic therapy, including use of metronidazole, tinidazole, or clindamycin, is warranted if a biliary-enteric anastomosis is present. The carbapenems, piperacillin/tazobactam, ampicillin/sulbactam, cefmetazole, cefoxitin, flomoxef, and cefoperazone/sulbactam have sufficient anti-anaerobic activity for this situation

^eFluoroquinolones use is recommended if the susceptibility of cultured isolates is known or for patients with β-lactam allergies. Many extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing Gram-negative isolates are fluoroquinolone resistant

Antimikróbás kezelés időtartama

- ▶ Acut cholangitis esetén, megfelelő drenázs után az antibiotikus kezelés 4-7 napig ajánlott.
- ▶ Enyhe és középsúlyos epehólyag-gyulladás esetén antibiotikus kezelés csak a műtét előtti időszakban és a műtét esetén szükséges.
- ▶ Súlyos epehólyag-gyulladás esetén az infekcióforrás ellátása után az antibiotikus kezelés 7-10 napig történő folytatása javasolt.

TG18 alkalmazás

- ▶ A 2018-as guideline anyagából készített alkalmazás elérhető ingyenesen okostelefonokra is.
- ▶ Az alkalmazás hasznos kalkulátorok mellett az irányelv teljes szövegét is tartalmazza.

Apple store (for i-Phone users)



Google Play (for Android users)



Cholangioscopia

- ▶ Az epe- és hasnyálmirigy vezeték betegségeinek a vizsgálata korábban csak hasi UH, CT vagy MR vizsgálattal, cholangio- pancreatographiás módszerekkel, volt lehetséges non- vagy minimál invazív módon.
- ▶ Ezek a vizsgálatok a szűkületek, telődési hiányok természetéről csak indirekt információval szolgáltak.
- ▶ A cholangio-, illetve pancreatoscopic vizsgálatok során lehetőség nyílik az epe- és hasnyálmirigy-vezeték elváltozásainak direkt megtekintésére, mintavételére valamint terápiás beavatkozások is végezhetők.

Cholangioscopia története

- ▶ Az első, akkor még intraoperatívén végzett cholangioscopos vizsgálatot 1941-ben publikálták (McIver).
- ▶ Az első peroralisan végzett vizsgálatok az 1970-es években történtek, mother-baby scope (Rosch), vagy direkt cholangioscopos rendszerekkel (Urakami).
- ▶ A korai rendszerek nehézkesek, sérülékenyek és drágák voltak, két képzett vizsgálót (mother-baby scope) igényeltek, gyenge volt a képminőségük, nem rendelkeztek munka- és öblítő csatornákkal és a manőverezhetőségük is korlátozott volt.

Cholangioscopia története

- ▶ A 2007-ben bemutatott első generációs SpyGlass rendszer még fiberoptikás elven működött, de a korábbi rendszerek számos hibáját kijavította:
 - ▶ Single-operator rendszer
 - ▶ Standard duodenoscoppal használható
 - ▶ 4 irányban hajlítható a vége
 - ▶ Munka és öblítő-csatornával rendelkezik
- ▶ A 2015-ben bemutatott második generációs SpyGlass DS már digitális képalkotást alkalmazott 4x-es felbontással, nagyobb látószöggel és áttervezett munkacsatornával.
- ▶ A 3. generációs SpyGlass DS II-t 2018-ban mutatták be, a felbontás és a megvilágítás tovább javult.

Cholangioscopia indikációi

- ▶ Nehéz epeúti kő törése/eltávolítása
- ▶ Tisztázatlan epeúti szűkület vizsgálata (PSC +/-)
- ▶ Cholangiocellularis cc. preoperatív vizsgálata
- ▶ Fotodinámiás, vagy APC kezelés
- ▶ D. cysticus, vagy célzott stentelés
- ▶ Mirizzi sy. bizonyos formáinak nem műtéti kezelése

Cholangioscopia kontraindikációi

- ▶ Bármilyen állapot ami alkalmatlanná teszi a beteget endoszkópos vizsgálatra.
- ▶ Zajló acut pancreatitis (ha az indikáció nem a kiváltó epeúti kő eltávolítása).
- ▶ Nem korrigálható alvadási zavar (magas vérzésemes rizikó esetén).
- ▶ Megváltozott felső gastrointestinalis anatómia, ami miatt nem lehet a leszálló duodenumot elérni (pl. Roux-en-y képzés).

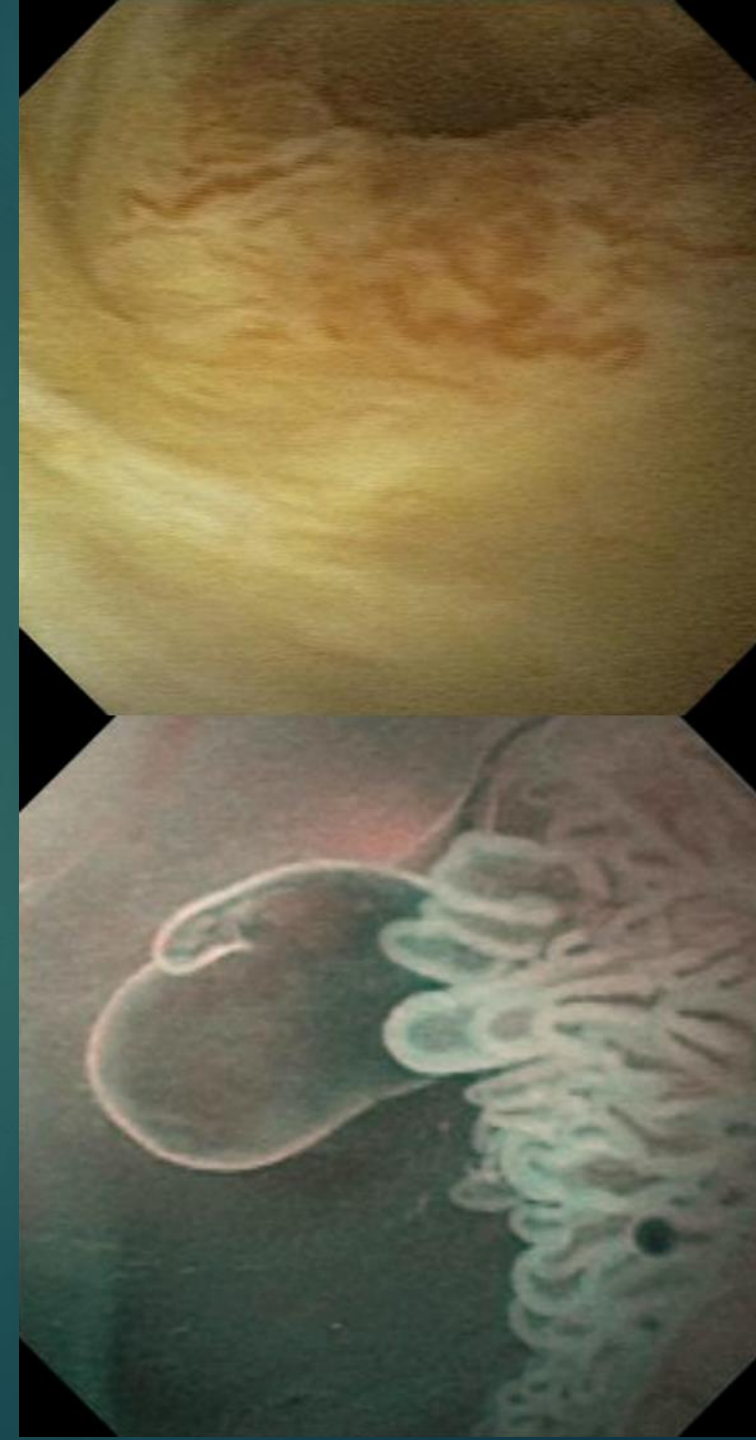
Alkalmazható eszközök

- ▶ Katéter alapú eszköz (pl.: SpyGlass DS II)
 - ▶ Egyszer-használatos eszköz
 - ▶ Átmérője 10,5 Fr
 - ▶ Egy 1,2 mm-es munkacsatornával és két 0,6 mm-es öblítő csatornával rendelkezik
- ▶ Ultravékony gastroscop
 - ▶ Az átmérője 5-6 mm, ezért tág epeút esetén használható
 - ▶ Jobb képminőség (NBI!)
 - ▶ Instabilabb pozíció
 - ▶ Levegőbefúvás tilos (légembólia veszély)!



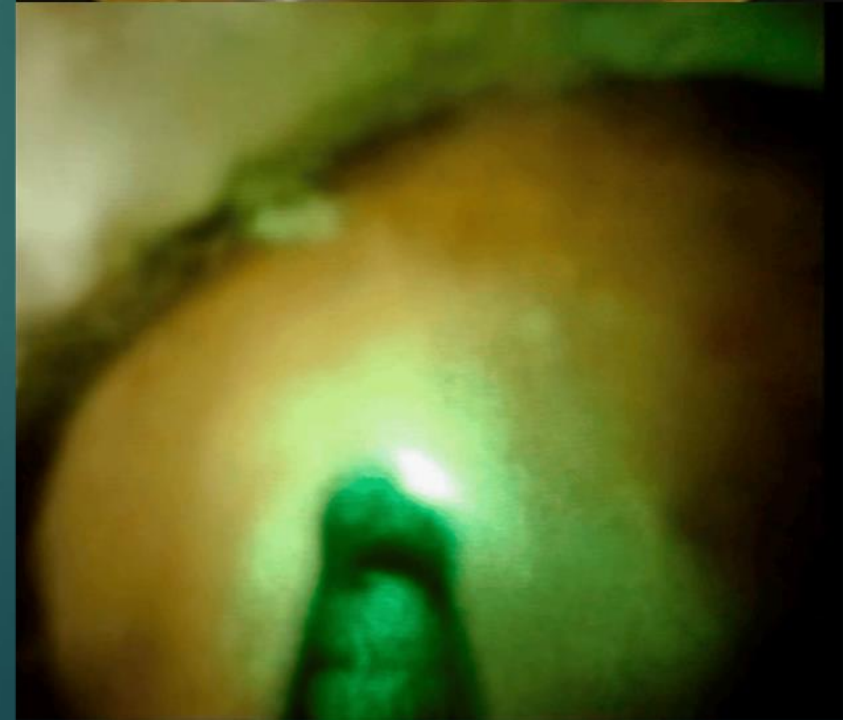
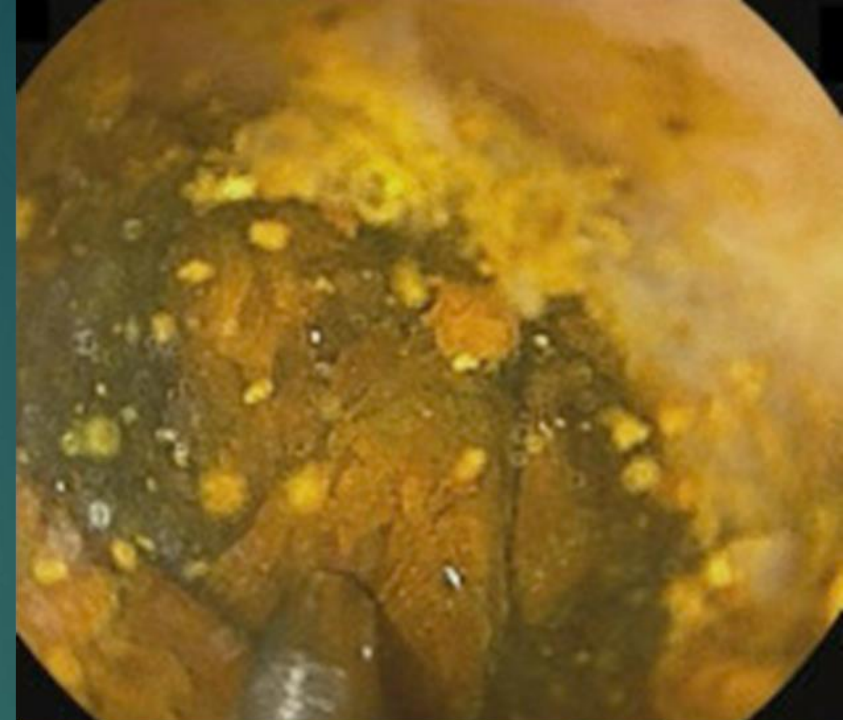
Diagnosztika

- ▶ Az epeúti és pancreas-vezetékből lehetőség nyílik a kérdéses léziókból a célzott mintavételre.
- ▶ A minta nem csupán sejteket, hanem szövetet tartalmaz, ezek akár genetikai vizsgálatra is alkalmasak lehetnek.
- ▶ A mintavétel történhet:
 - ▶ Közvetlenül a cholangioscopon keresztül
 - ▶ A cholangioscop eltávolítása után a munkacsatornán keresztül fluoroscopos célzással



Terápia

- ▶ A hagyományos ERCP során el nem távolítható epeúti-vagy pancreas kövek direkt kőtöréssel fragmentálhatók, valamint eltávolíthatók.
- ▶ A vizuális kontroll mellett végzett kőtöréssel az epevezeték sérülései megelőzhetők.
- ▶ Az eltávolítás történhet:
 - ▶ Elektrohidraulikus lithotripsiával: itt két elektróda között létrejövő szikra által keltett lökeshullámot használunk.
 - ▶ Lézer lithotripsiával: egy pulzáló Holmium lézer fényét használjuk, amit egy fényvezető szál juttat be a kőköz.



Szövődmények

- ▶ A nemkívánatos események közé tartozik:
 - ▶ az intraductalis folyadéköblítéssel összefüggő cholangitis
 - ▶ az intraductalis litotrypsiának tulajdonítható hemobilia és epecsorgás
- ▶ Egy retrospektív értékelés alapján azt találták, hogy a cholangio-pancreatoscopiával végzett ERCP esetén gyakoribbak a szövődmények, mint a hagyományos ERCP esetén (összes szövődmény 7 vs 2,9 %, pancreatitis, perforatio, cholangitis, vérzés 4,2 vs 2,2 %, postproceduralis cholangitis 1 vs 0,2 %).

Arya N et al Am J Gastroenterol 2004, Sethi A et al 2011, van der Wiel SE et al Gastrointest Endosc 2022, Bick BL et al Surg Endosc 2022

Összefoglalás

- ▶ A cholangioscopia egy hasznos eszköz lehet
 - ▶ A nehéz epeúti kövek eltávolításában
 - ▶ Tisztázatlan szűkületek vizsgálatában
 - ▶ Egyéb speciális terápiás beavatkozásokban (d. cysticus stentelés, ablációs technikák, stb.)
- ▶ De vannak hátrányai is:
 - ▶ Költséges
 - ▶ Idő- és erőforrás igénye magas
 - ▶ Bizonyos indikációkban vannak limitációi