



Gyógyszer-indukálta akut hasnyálmirigy gyulladás

Drug induced acute pancreatitis

Diszházi Gyula, Chini Mohammadali, Langer András József, Zelkó Romána, Sebők Szilvia
Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet, Budapest



Bevezetés

A hasnyálmirigy külső és belső elválasztású mirigy funkciókat ellátó szervünk. A hasnyálmirigy ductus és acinus sejtjei felelnek a külső elválasztású funkcióért, ez a két sejttípus alakítja ki a hasnyál szekrétrumot, amely mind a zsírok, a fehérjék és a szénhidrátok emésztésében szerepet játszik. A hasnyálmirigy acinus sejtek enzim prekursorokat (zimogéneket) termelnek a szerv önvédelme érdekében, aktív enzimek fiziológias esetben csak a duodenumba jutva alakulhatnak ki belőlük. Amennyiben olyan patológiás kalcium-jel alakul ki az acinus sejtben, amely a zimogének intracelluláris aktivációját okozza, az acinus sejtek önemésztődését, végső soron pedig hasnyálmirigy-gyulladást eredményezhet. Az akut hasnyálmirigy-gyulladás az életet veszélyeztető kórélettani folyamat, melynek a leggyakoribb kiváltói az alkohol, az epeúti-elzáródás (epekö), a hasüregi műtétek, a hasnyálmirigy daganat, az endoszkópos vizsgálatok, de az esetek 2-5%-ért gyógyszer indukálta kórfolyamat felelős (Anil R. Balani és James H. Grendell, 2008). A kockázatot jelentő hatóanyagok leggyakrabban a daganatellenes szerek (l-asparaginase), az antibiotikumok (tetraciklinek, ciprofloxacín, izoniazid), szorongáscsökkentők (valproinsav, olanzapin), és az immunsuppresszánsok (azatioprin, meszazalin).

Módszerek

Első lépés az automatizált betegre-szabott gyógyszerosztással ellátott Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinikán ápolt betegek gyógyszereinek napi szintű áttekintésével, orvosokkal, ápolókkal és betegekkel való konzultációval, a referálókon és viziteken való aktív részvétellel feltételezett gyógyszer-indukálta pankreatitisz (Drug Induced Pancreatitis – DIP) esetek szűrése volt (A és B beteg). A DIP kiváltásában gyanúsított gyógyszerek besorolása Wolfe és mtsai által közölt osztályozó rendszer alapján történt, amely az egyes gyógyszerekkel összefüggésbe hozható, publikált DIP esetek alapján készült (1. táblázat). A DIP valószínűség értékelő skála alapja Naranjo és mtsai által kidolgozott mellékhatás valószínűség becslő skála volt, amelyet Weissmann és mtsai dolgoztak át annak érdekében, hogy minél pontosabban alkalmazható legyen DIP értékelésére (2. táblázat).

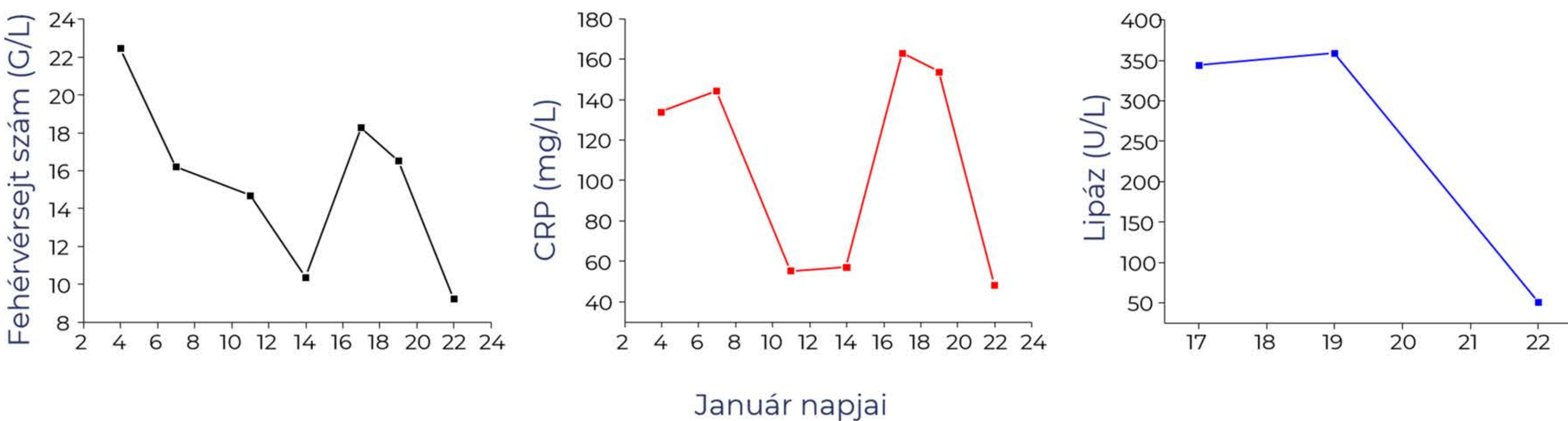
Gyógyszer osztály	definíció
I/a	- legalább 1 jelentett humán eset, amikor újra kiváltható - egyéb okok kizárhatóak (alkohol, hipertrigliceridémia, epekő)
I/b	- legalább 1 jelentett humán eset, amikor újra kiváltható - egyéb okok nem zárhatóak ki (alkohol, hipertrigliceridémia, epekő)
I/c	- legalább 1 jelentett humán eset, amikor újra nem váltható ki - egyéb okok kizárhatóak (alkohol, hipertrigliceridémia, epekő)
II	- legalább 2 jelentett humán eset, amikor újra nem váltható ki - egyéb okok nem zárhatóak ki (alkohol, hipertrigliceridémia, epekő) - azonos látencia
III	- legalább 2 jelentett humán eset, amikor újra nem váltható ki - egyéb okok nem zárhatóak ki (alkohol, hipertrigliceridémia, epekő) - eltérő látencia
IV	- legalább 1 jelentett humán eset - a gyógyszer nem illik a korábbi osztályokba
"azonos látencia" fennáll, ha az esetek > 75%-ánál a DIP kialakulásáig eltelt idő hasonló: - kategória 1: < 24 óra - kategória 2: 1-30 nap - kategória 3: > 30 nap	

1. táblázat Wolfe és mtsai (2020) által közölt gyógyszer osztályozó rendszer a publikált DIP esetek alapján

Kérdés	igen	nem	nem tudom	pont
1 Vannak publikált DIP esetek?	1	0	0	
2 Rövid látencia volt (≤ 7 nap) a gyógyszer bevezetése és az akut pankreatitisz kialakulása között?	2	0	0	
3 Volt időbeli összefüggés (≤ 1 hónap) a gyógyszer bevezetése és az akut pankreatitisz kialakulása között?	1	-1	0	
4 Az akut pankreatitisz felfüggeszthető volt a gyógyszer leállításával?	1	-1	0	
5 Ha a gyógyszer visszadták, kiújult az akut pankreatitisz?	2	-1	0	
6 A gyakori akut pankreatitisz kiváltó tényezők kizárhatóak? (epekö, alkohol, hipertrigliceridémia, hiperkalcémia, ERCP, trauma)	1	-1	0	
7 Az IgG4 szint ellenőrzve lett? (autoimmun pankreatitisz kizárására)	1	0	0	
8 Volt a betegnek az elmúlt időszakban olyan fertőzése (baktérium, gomba, vírus), amely okozhatott pankreatitist?	-1	1	0	
9 Végeztek EUS-t/vagy MRCP vizsgálatot? (okkult mikrolitiazis, pancreas daganat, és pancreas divertikulum kizárására)	1	-1	0	
10 Végeztek genetikai tesztet (SPINK-1, CFTR, PRSS-1), öröklött pankreatitisz kizárására? (30 évnél fiatalabb betegeknél)	1	0	0	
összegzett pontérték				

2. táblázat Weissmann és mtsai (2020) által kidolgozott DIP valószínűség értékelő skála (DIP PAS – DIP Probability Assessment Scale) > 9: nagyon valószínű, 6-8: valószínű, 3-5: lehetséges, és ≤ 2: kétséges.

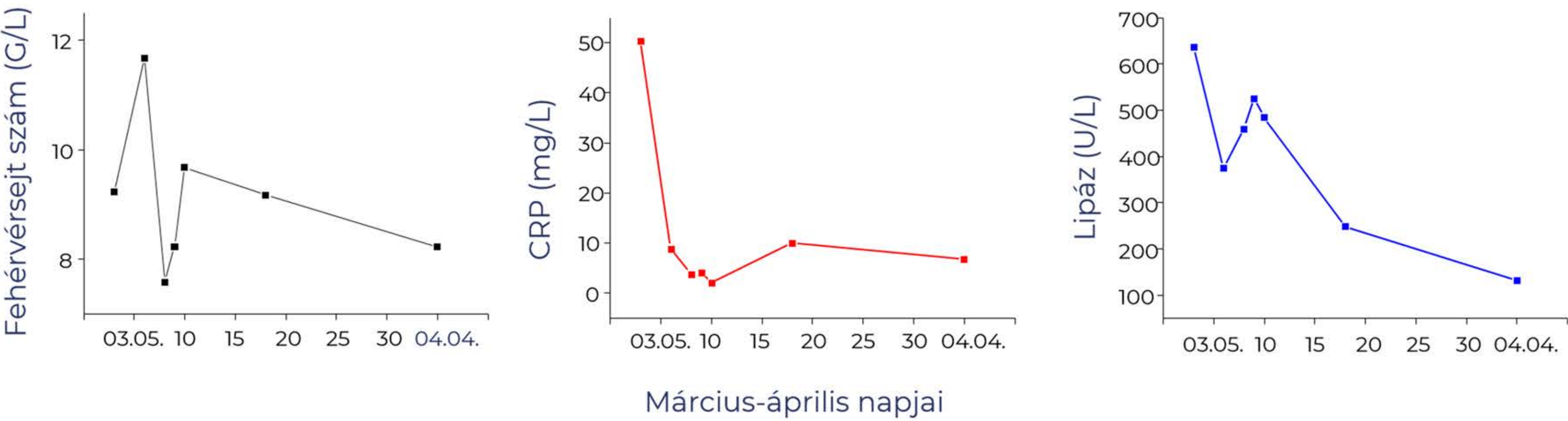
Eredmények



1. ábra Az „A” beteg Labor paramétereinek változása a tigecklin kezelés hatására

Hatóanyag	beviteli út	hatáserősség	dózis	DIP class	DIP PAS érték
enoxaparin	sc	4000 NE	0-0-1	-	
pantoprazol	iv	40 mg	1-0-1	I/c	3
acetyl-salicilsav	po	100 mg	1-0-0	III	
bizoprolol	po	5 mg	1-0-0	-	
alprazolam	po	0.25 mg	0-0-1	-	
perindopril	po	10 mg	0-0-1	I/b	3
amlodipin	po	5 mg	0-0-1	-	
spironolakton	po	25 mg	1-0-0	-	
metoklopramid	po	10 mg	1-1-1	-	
furoszemid	po	20 mg	1-0-0	I/a	3
tigeciklin	iv	50 mg	1-0-1	I/a	7

3. táblázat Az „A” betegnél alkalmazott gyógyszerek a pankreatitisz kialakulásakor, és azok osztályozása a pankreatitisz indukció szempontjából
Tigeciklin indul: január 6-án (célzottan)
Tigeciklin leáll: január 18-án (nem indítanak másik antibiotikumot)



2. ábra A „B” beteg Labor paramétereinek változása az azatioprin kezelés hatására

Hatóanyag	beviteli út	hatáserősség	dózis	DIP class	DIP PAS érték
metilprednizolon	po	40 mg	0-0-1	I/a	3
pantoprazol	po	40 mg	1-0-1	I/c	3
kálium	po	600 mg	1-0-0	-	
D3 vitamin	po	3000 NE	1-0-0	-	
Azatioprin	po	100 mg	1-0-0	I/a	5

4. táblázat A „B” betegnél alkalmazott gyógyszerek a pankreatitisz kialakulásakor, és azok osztályozása a pankreatitisz indukció szempontjából
Azatioprin indul: február 8-án
Azatioprin leáll: március 6-án

Összegzés, Célkritizések

Munkám során sikerült időben kiszűrni és leállítását kezdeményezni egy olyan antibiotikum terápiának (tigeciklin, a tetraciklin szerkezetéhez hasonló glicilciklin), amelynek során mind CT képalkotó, mind pedig laborvizsgálatok alapján hasnyálmirigy-gyulladás klinikai megjelenése volt megfigyelhető. A tigeciklin kezelés leállítását követően a beteg vizsgált kritikus laborparamétere (lipáz) csökkent, ezzel igazolást nyert, hogy gyógyszer-indukálta hasnyálmirigy-gyulladás (DIP) alakult ki. A 3. táblázat adatai alapján az akut hasnyálmirigy-gyulladás kiváltója valószínűleg a tigeciklin volt.

Egy másik, a Klinikánkon dokumentált DIP-et az azatioprin bevezetésekor figyeltünk meg. A fiatal Crohn-beteg a immunsuppresszív terápia bevezetését követő harmadik hétben tapasztalt hányást és lázat, emellett a labor értékekben emelkedett szérums lipáz értékek voltak megfigyelhetőek. A beteg a gyógyszer szedésének leállítását követően néhány nappal már a tünetek enyhülését tapasztalta és a 3 nappal későbbi kontroll labor is a lipáz szint csökkenését mutatta. A 4. táblázat adatai alapján az akut hasnyálmirigy-gyulladás kiváltója lehetséges, hogy az azatioprin volt.

A DIP felismerése és kellő biztonsággal történő megállapítása rendkívül nehéz feladat, éppen ezért elengedhetetlen egy megbízható és objektív értékelő rendszer bevezetése a klinikai gyakorlatba annak érdekében, hogy az akár életet veszélyeztető pankreatitisz kórfolyamata elkerülhető legyen. Eddig a gyógyszerek osztályozása és a DIP PAS értékek összevetése a beteg teljes alkalmazott gyógyszeres terápiájára vonatkozóan nem volt a gyakorlat része, de a hasznossága már a két leírt példa kapcsán is megállapítható. Polifarmácia fennállásakor, amennyiben több gyógyszer is feltételezhető a DIP kiváltásában, a gyógyszerosztályozás és a DIP valószínűség számítás kombinálása olyan komplex értékelő rendszert alkot, amellyel a DIP-et kiváltó gyógyszer pontosabban megítélhető. Kellő adat birtokában a jövőben akár a hasnyálmirigy-gyulladás indukciójában egymást potenciózó hatóanyagok is szűrhetőkké válnak majd.