

## **Raccomandazioni Regione Sicilia sulla esecuzione della ERCP in urgenza per la gestione delle emergenze bilio-pancreatiche.**

La pancreatite biliare acuta, la colangite acuta, le lesioni post-chirurgiche delle vie biliari e la colecistite acuta, rappresentano delle entità cliniche che costituiscono una urgenza che richiede ospedalizzazione e la messa in atto di competenze specifiche multidisciplinari (mediche, chirurgiche, endoscopiche, radiologiche, rianimatorie) considerata l'alta morbilità e mortalità (9-40%) di tali condizioni cliniche.

**La pancreatite acuta biliare (ABP)**, è la forma più comune di pancreatite, si sviluppa come conseguenza dell'ostruzione transitoria del dotto biliare e del dotto pancreatico, che si traduce in reflusso biliare o aumento della pressione idrostatica nel dotto pancreatico. Nei pazienti con ABP e ostruzione biliare, la colangio-pancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) spesso viene eseguita in urgenza, nella convinzione che questa procedura riduca la morbilità e la mortalità.

Tuttavia, la maggior parte dei casi di ABP sono auto-limitanti e migliorano con il trattamento conservativo; questo perché la maggior parte dei calcoli biliari che causano l'ABP passano spontaneamente in duodeno. Inoltre, l'incidenza delle complicanze post-ERCP, tra cui pancreatite, sanguinamento, colangite, perforazione intestinale e colecistite è relativamente alta. Cavdar et al. hanno riferito che fino al 15% dei calcoli durante un attacco acuto di ABP passano spontaneamente dopo l'attacco.

Se i calcoli persistono nel dotto biliare possono portare a ostruzioni del dotto pancreatico o del dotto biliare, risultando possibile causa a loro volta di pancreatite acuta severa o colangite. Pertanto, il timing della l'ERCP dopo l'ingresso in ospedale è raccomandata in urgenza precoce (entro 24 h) nei pazienti con colangite e in urgenza differita (entro 72 ore) nei pazienti senza colangite ma con persistente ostruzione biliare. Cinque RCT comprendenti 644 pazienti sono stati inclusi in una analisi comparativa tra ERCP urgente (entro 24 h) ed ERCP precoce (entro 72 h) in pazienti con pancreatite acuta biliare. Due ulteriori RCT, comprendenti solo pazienti con pancreatite acuta severa, sono stati inclusi solo nelle analisi dei sottogruppi. C'era eterogeneità statistica tra gli studi per la mortalità, ma non per altri risultati. In pazienti non selezionati con pancreatite acuta da calcoli biliari, non vi erano differenze statisticamente significative tra le due strategie in termini di mortalità (RR 0,74, IC 95% da 0,18 a 3,03), complicanze locali e sistemiche definite dalla Classificazione di Atlanta (RR 0,86, IC 95% 0,52 a 1,43 e RR 0,59, IC 95% da 0,31 a 1,11 rispettivamente). Non sono emerse prove che suggeriscano che i risultati dipendono dalla gravità della pancreatite. Tra gli studi che includevano pazienti con colangite, la strategia della ERCP urgente entro 24 ore ha ridotto significativamente la mortalità (RR 0,20, IC 95% 0,06-0,68), complicanze locali e sistemiche come definito dalla Classificazione di Atlanta (RR 0,45, IC 95% 0,20 a 0,99; RR 0,37, IC 95% da 0,18 a 0,78 rispettivamente) con un tasso di complicanze post ERCP rare.

La diagnosi della Pancreatite acuta, dovrebbe essere effettuata entro 48 ore dal momento dell'accesso all'ospedale e basarsi sull'analisi delle informazioni cliniche (caratteristiche del dolore, storia di colelitiasi, etilismo, etc.) e dei dati di laboratorio (in particolare i livelli di amilasi e lipasi sieriche, incrementati di almeno tre volte il livello massimo normale). Il sospetto clinico dovrebbe essere confermato mediante studi d'immagine, in particolare l'ecografia addominale e/o la TC dell'addome con mezzo di contrasto venoso (tenendo presente che se quest'ultimo esame viene effettuato prima di 72 ore potrebbe sottostimare in modo sostanziale l'entità della necrosi).

La PA biliare è causata per lo più da calcoli che migrando attraverso la via biliare principale si incuneano a livello dello sfintere di Oddi, ostruendo la via biliare stessa e i dotti pancreatici. Il sospetto clinico di PA biliare dovrebbe essere evocato dall'analisi dei dati anamnestici (es. storia di colelitiasi, precedenti episodi di PA biliare, assenza di altre possibili cause di PA), obiettivi (ittero) e di laboratorio (elevazione di transaminasi, fosfatasi alcalina, bilirubinemia). L'ecografia transaddominale dovrebbe essere eseguita il prima possibile alla ricerca di calcoli nella colecisti e/o dilatazione o calcoli della via biliare principale. Un recente position statement dell'Associazione Italiana per lo Studio del Pancreas ha riportato una sensibilità del 95% circa dell'ecografia addominale associata ad alterazioni bio-umorali compatibili, nell'identificare le forme di PA a patogenesi biliare. I criteri standard per identificare un attacco grave di PA sono stati definiti nel corso di un simposio tenutosi ad Atlanta nel 1992 e vengono esemplificati nell'appendice 2 del diagramma di flusso. Numerosi autori hanno evidenziato recentemente il disomogeneo utilizzo dei Criteri di Atlanta ed evidenziato la necessità di un loro aggiornamento.

Nel 2012 sono stati pertanto rivisitati nella classificazione di Atlanta 2 (vedi appendice 1 del diagramma di flusso); la gravità viene definita in base alla presenza o meno di disfunzione d'organo temporanea o persistente oltre le 48 ore e/o la presenza di complicanze locali e/o sistemiche.

La valutazione clinica nelle prime 24 ore dalla presentazione, sebbene specifica, manca di sensibilità e deve pertanto essere supportata da strumenti decisionali che forniscano stime oggettive della gravità. Numerosi sistemi a punteggio (scores) per la stratificazione di gravità della pancreatite acuta sono stati proposti nel tempo, ma nessuno di questi si è dimostrato così affidabile da poter essere raccomandato con forza in alternativa agli altri. Lo score di riferimento proposto dalle principali linee guida internazionali nelle prime 24 ore dalla presentazione resta l'APACHE II (cut-off per pancreatite acuta grave score  $\geq 8$ ), il cui principale limite è rappresentato dalla complessità, solo in parte mitigata dall'ampia disponibilità di clinical calculators sul web (es. <http://www.mdcalc.com/apache-II-score-for-icu-mortality>).

Recenti studi di buona qualità hanno derivato retrospettivamente e validato a seguire in modo prospettico, un nuovo punteggio (BISAP score: Bedside Index For Severity In Acute Pancreatitis), per la stratificazione del rischio dei pazienti con PA nelle prime 24 ore dalla presentazione. L'accuratezza prognostica di questo strumento è risultata paragonabile a quella di altri sistemi con cui è stato confrontato (APACHE II, Computed Tomography Severity Index, Ranson's Score) e per la sua semplicità ed immediatezza, esso appare potenzialmente utile per l'impiego nello scenario spesso concitato del DEA (Vedi Appendice 3, diagrammi di flusso), in alternativa al Ranson's Score o al Glasgow Score, che offrono la miglior performance solo dopo le 24 ore.

## **Raccomandazioni:**

### **Timing della ERCP In caso di pancreatite acuta biliare:**

- ▶ **Urgente entro 24 ore:**  
Pancreatite acuta con ostruzione della via biliare principale (OVBP) e colangite
- ▶ **Urgenza differita entro 48-72 ore:**  
Pancreatite acuta grave con OVBP senza colangite
- ▶ **Non urgente: entro le 72 ore o alla prima seduta schedulata .**
  - Pancreatite acuta non severa senza colangite
  - Pancreatite acuta biliare senza OVBP

Le evidenze attualmente non dimostrano utilità nella esecuzione della ERCP nei pazienti con PA severa in assenza di ostruzione biliare.

In caso di sospetto di litiasi della via biliare principale, esami non invasivi quale la MRCP o l'ecoendoscopia devono essere preferiti alla ERCP, che deve essere considerata prevalentemente un esame di tipo terapeutico.

**La colangite acuta (AC)**, è un'infezione batterica delle vie biliari secondaria ad ostruzione, che si accompagna a segni di sepsi generalizzata. La variabilità delle condizioni cliniche comprende casi di lieve entità che rispondono facilmente alla sola terapia antibiotica, a casi gravi che necessitano, insieme alla terapia antibiotica di trattamento endoscopico dis-ostruttivo urgente con una riduzione sostanziale della mortalità che varia dal 9 al 40%.

Diagnosi di colangite acuta/sepsi : condizione caratterizzata da infiammazione ed infezione nella via biliare;

La diagnosi si pone sulla classica triade di Charcot:

- ▶ Dolore a carico del quadrante addominale superiore destro,
- ▶ Febbre (elevata) associata a brivido, ittero, accompagnati talvolta da alterazione dello stato mentale
- ▶ Alterazioni Bioumorali: incremento almeno 1,5 x N di bilirubina, indici di colestasi e citolisi epatica. Inoltre occorre:
- Diagnosi di ostruzione della via biliare principale (OVBP) :

La ostruzione della VBP deve essere sospettata in presenza di:

- ▶ Dati clinici e anamnestici compatibili ,
  - ▶ Segni obiettivi (ittero, prurito colostatico),
  - ▶ Bioumorali (elevazione degli indici epatici di colestasi),
  - ▶ Strumentali:
- ✓ **ECOGRAFIA ADDOMINALE:** immediata che mostra calcoli in colecisti con una sensibilità del 95% che purtroppo per la via biliare principale (VBP) è solo di circa il 30%, un ulteriore sospetto è fornito dalla eventuale dilatazione della VBP; in caso di dubbio (via biliare non dilatata) va effettuato un esame di 2° livello:
  - ✓ **EUS o COLANGIOGRAFIA-RMN** entro 24-48 ore. Queste due tecniche si pongono oggi in alternativa alla ERCP diagnostica, che svolge ormai solo un ruolo terapeutico (essendo gravata di maggiori possibili complicanze), nella gestione di tali patologie. Entrambe presentano un ottimo profilo di accuratezza diagnostica e consentono di evitare la esecuzione di una ERCP non

necessaria (in circa due terzi dei casi). La preferenza tra i due esami può essere fatta principalmente sulla base delle caratteristiche del paziente, e della accessibilità non che esperienza locale con tali tecniche. In caso di impossibilità ad effettuare una colangiogramma o EUS o ERCP, secondo le disponibilità e le risorse locali si può iniziare l'iter diagnostico con:

- ✓ TAC MULTI-DETECTORE (TCMD) e quindi se ritenuto necessario inviare il paziente in consulenza o con trasferimento presso altro centro HUB della rete in grado di effettuare tali procedure

Poiché la Colangite acuta (AC) può essere di gravità variabile sulla base del quadro clinico e umorale, si è cercato di graduare con uno *scoring system* i criteri di urgenza e del corretto *timing* per la disostruzione biliare con decompressione e drenaggio dell'albero biliare mediante ERCP, dal momento della diagnosi.

Nel 2012, Takayoshi, ha sviluppato uno score per selezionare i pazienti all'ERCP in funzione della gravità clinica e ha evidenziato come soltanto la frequenza cardiaca, la presenza di sepsi e batteriemia con stato infiammatorio generalizzato dell'organismo (SIRS) risultano le variabili statisticamente significative associate alla gravità della AC. Altri parametri correlati significativamente con la severità della AC sono la conta piastrinica  $< 100.000/\text{mmc}$ , la temperatura corporea e la funzionalità renale.

Le Tokyo Guidelines del 2007, rivisitate nel 2013 e più recentemente nel 2018, hanno stabilito delle raccomandazioni per la diagnosi, la valutazione della gravità ed il trattamento della colangite acuta (AC); esse prendono in considerazione la presenza di

- ▶ SIRS: sepsi con stato infiammatorio generalizzato dell'organismo, (vedi criteri diagnostici in Appendice 2 del diagramma di flusso) associato alla presenza (o al forte sospetto) di un'infezione.
- ▶ Disfunzione d'organo: Intesa come :
  - (1) apparato cardiovascolare: ipotensione che richiede somministrazione di amine vasoattive (dopamina, dobutamina);
  - (2) sistema nervoso: disturbi della coscienza;
  - (3) sistema respiratorio:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ;
  - (4) sistema uropoietico: creatinina sierica  $> 2 \text{ mg/dL}$ ;
  - (5) fegato:  $\text{INR} > 1.5$ ; (6) sistema emopoietico: conta piastrinica  $< 100.000/\mu\text{L}$ . (vedi appendice 4 diagramma di flusso)

Sulla base della risposta agli antibiotici e della eventuale presenza di insufficienza d'organo si effettua la graduazione della severità della colangite che giustifica un diverso Timing della esecuzione del drenaggio biliare (ERCP) :

- ▶ Lieve: risposta alla terapia antibiotica, assenza di insufficienza d'organo e/o complicanze locali e/o sistemiche, richiede ERCP entro 72 ore.
- ▶ Moderata: mancata risposta alla terapia medica a 24-48 ore, assenza di segni di insufficienza d'organo e/o complicanze locali e sistemiche, richiede ERCP entro 48 ore.
- ▶ Severa: presenza di insufficienza d'organo; richiede ERCP urgente entro 24 ore

## Raccomandazioni

### TIMING della ERCP in caso di colangite acuta:

- ▶ **Urgenze: il prima possibile e comunque entro le 24 ore:**  
Colangite severa di grado 3
- ▶ **Urgenza entro 48 ore**  
Colangite moderata di grado 2: se non risposta a terapia medica effettuata per 24 ore
- ▶ **Non urgente : entro 48-72 ore o alla prima seduta schedata:**  
Colangite lieve,

Da un punto di vista pratico, di fronte ad un paziente con presunta pancreatite acuta o colangite, bisogna provvedere con:

- Intervento del 118 nel territorio con attribuzione codice colore ed intervento di 1° soccorso e scelta Ospedale di riferimento
- In Pronto Soccorso presa in carico dall'equipe per una prima valutazione e per l'attivazione del percorso diagnostico-terapeutico
- Stabilizzazione emodinamica e valutazione da parte del/i consulente/i (Gastroenterologo o Chirurgo in caso di possibile intervento chirurgico, Anestesista –Rianimatore, Radiologo)
- Valutazione clinica del paziente ed inquadramento diagnostico: monitoraggio delle funzioni vitali e dei parametri vitali (PA, FC; PAO; FR; saturimetria) e procedere eventuale posizionamento di C.V., S.N.G e C.V.C.
- Ad avvenuta stabilizzazione, il medico di P.S. o il medico di setting, sulla base della valutazione clinica e dell'analisi dei parametri vitali ed ematici, decide se attivare il consulente Gastroenterologo e contemporaneamente e/o sequenzialmente l' Anestesista se necessario. Allertare il Chirurgo e il Radiologo interventista (equipe multidisciplinare che può venire attivata dopo valutazione del P. da parte del Medico del PS o di Reparto di degenza: il tutto in base alle risorse disponibili e contestualizzazione del PDTA nelle singole realtà)

Dopo la stabilizzazione e l'inquadramento diagnostico, in base alle condizioni cliniche del paziente il Medico di PS, insieme all'Equipe multi-disciplinare assegna il Pz. alla UO di riferimento (secondo protocolli condivisi con DEA nei singoli ospedali in base alle risorse locali)

- ▶ OBI
- ▶ medio-bassa intensità
- ▶ alta intensità di cura
- ▶ Area intensiva.

Il management del paziente con pancreatite acuta e/o colangite che deve effettuare una ERCP Prevede:

- ▶ Valutazione Terapia antiaggregante/anticoagulante effettuata
- ▶ Adeguata idratazione parenterale.
- ▶ Rapida ripresa della alimentazione per os se tollerata (o nutrizione enterale dopo 24-48 ore)

- ▶ No antibiotico-profilassi (ev terapia antibiotica se segni di infezione/sepsi , possibilmente mirata su esami colturali e antibiogramma).
- ▶ No PPI di routine.
- ▶ Durante l'esame endoscopico ERCP in urgenza o elezione è indispensabile una assistenza rianimatoria con paziente in sedazione profonda e monitoraggio delle funzioni vitali e della stabilità emodinamica.

In caso di insuccesso della ERCP, occorre in ogni caso cercare di ottenere il drenaggio e la decompressione biliare al più presto eventualmente inviando il paziente presso un centro di riferimento terziario (HUB) con maggiore expertise e/o avviato a tecniche alternative per il drenaggio biliare:

- ▶ Ecoendoscopia (EUS) o
- ▶ Drenaggio percutaneo transepatico (PTC) o
- ▶ Chirurgia.

### **Raccomandazioni:**

**In caso di insuccesso della ERCP vanno effettuate ulteriori tecniche di salvataggio per il drenaggio biliare, mediante EUS, PTC o Chirurgia**

### **Bibliografia essenziale:**

- 1) T. Takada et al.: “ JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: the cutting edge” . J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006;13:2–6.
- 2) E.J. Williams et al.; “ Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS)” ; Gut 2008;57:1004–1021
- 3) P.A. Banks et al: “Classification of acute pancreatitis—2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus”; GUT 2013; Vol 62:102-111
- 4) N.M. Kubiliun, B.J. Elmunzer; “Preventing Pancreatitis after ERCP”; GIE Clin N Am 23 (2013) 769–786
- 5) J.M. Dumonceau et al.; “Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Updated June 2014”; Endoscopy 2014; 46: 799–815
- 6) N.M. Kubiliun, B.J. Elmunzer; “Evaluation of Pharmacologic Prevention of Pancreatitis Following ERCP: a Systematic Review”; Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2015
- 7) B.Kochar, B.J. Elmunzer; “ Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials”; GIE 2015; Volume 81, No.1 : pag. 145-9
- 9) P.A. Testoni et al.: “Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline; Endoscopy 2016

- 10) V Chandrasekhara et al: “Adverse events associated with ERCP” ASGE guidelines; GIE Volume 85, No. 1 : 2017: 32-47
- 11) E. De-Madaria, “Statins for the Prevention of Acute Pancreatitis”, AJG 2017; 112:1765–1767
- 12) M. Tan et al.: “Association between early ERCP and mortality in patients with acute cholangitis”, GIE 2018;87:185-92.
- 13) P. Sharma et al: “ Demographics, tumor characteristics, treatment, and survival of patients with Klatskin tumors”; Annals of GE; (2018) 31 231-236
- 14) M. Arvanitakis et al.; “Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: ESGE/EBM multidisciplinary guideline”; Endoscopy 2018; 50: 524–546
- 15) S. Crockett; “ American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis”; Gastroenterology 2018;154:1096–110 (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines Authors”; Endoscopy 2018; 50: 524–546
- 16) S. Crockett ; “Acute Pancreatitis Guideline” Cartoon, by the AGA Institute, Gastroenterology 2018, Vol 154, Pg 1102
- 17) S.S. Vege et al. “ Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review”, Gastroenterology 2018;154:1103–1139
- 18) Tokyo guidelines 2018 (T18): “Colangitis and cholecystitis”.; J Hepato-biliary Pancreat Sci (2018) 25: 1-108
- 19) C. Leal et al. “Adverse Events and Acute Chronic Liver Failure in Patients With Cirrhosis Undergoing Endoscopic Retrograde Cholangio-pancreatography: A Multicenter Matched-Cohort Study”; AJG 3 september 2018.
- 20) B. Leerhøy, B. J. Elmunzer; “How to Avoid Post–ERCP Pancreatitis”; Gastrointest Endoscopy Clin N Am 28 (2018) 439–454
- 21) G. Wang: “ Effect of somatostatin on prevention of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: A systematic review and meta-analysis”: Pancreatology xxx (2018) 1-9 (in press)