

Epeút- és epehólyag-gyulladás: diagnosztikus kritériumok és terápia

Czakó László dr.¹ ■ Gyökeres Tibor dr.² ■ Hritz István dr.³
 Madácsy László dr.⁴ ■ Illés Dóra dr.¹ ■ Szepes Zoltán dr.¹
 Dubravcsik Zsolt dr.⁵ ■ Péterfi Zoltán dr.⁶
 Nagy András dr.⁷ ■ Szücs Ákos dr.³ ■ Vincze Áron dr.⁶

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Osztály, Szeged

²Észak-Pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest

⁴Endo-Kapszula Magánorvosi Centrum, Székesfehérvár

⁵Bács-Kiskun Megyei Oktatókórház, Gasztroenterológiai Osztály, Kecskemét

⁶Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

⁷Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai Klinika, Szeged

Az epehólyag és az epeutak betegségei a leggyakrabban előforduló tápcsatornai kórképek közé tartoznak a fejlett országokban. Az epehólyag, illetve az epeutak heveny gyulladása potenciálisan súlyos, akár életet veszélyeztető állapot, melynek kezelése a kórkép azonnali felismerését és időben elkezdett multidiszciplináris ellátását igényli. Bár gyakori kórképekről van szó, az ellátás mégsem egységes hazai szinten. Az evidenciaalapú szakmai ajánlás célja a fenti kórképek diagnosztikus és súlyossági kritériumainak áttekintése, valamint a számos, rendelkezésre álló terápiás lehetőség indikációinak és alkalmazási szabályainak ismertetése. A jelen szakmai ajánlást a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Endoszkópos Szekciójának vezetősége készítette a társszakmák jeles képviselőinek – sebész, infektológus, intervenció radiológus – konszenzusa alapján, átlátható, a gyakorlatban hasznosítható fogódzót nyújtva a mindennapi betegellátás során. Ajánlásunk a japán vezető szakemberek által 2007-ben összeállított, majd nemzetközi szakértőkkel 2013-ban (TG13) és legutóbb 2018-ban (TG18) aktualizált Tokió-irányelveken alapul. Orv Hetil. 2023; 164(20): 770–787.

Kulcsszavak: akut cholecystitis, akut cholangitis, súlyossági osztályozás, antibiotikus kezelés, epeúti drenázs, cholecystectomy

Cholangitis and cholecystitis: diagnostic criteria and management

In developed countries, diseases of the gallbladder and the biliary tract count as some of the most frequent gastrointestinal disorders. The inflammation of the gallbladder/biliary tree is a potentially severe, even lethal condition that requires rapid diagnosis and early multidisciplinary approach to be treated. Although the frequency of these diseases is high, the treatment is not unified in Hungary yet. The aim of the evidence-based recommendation is to clarify the diagnostic criteria and severity grading of these diseases and to highlight the indications and rules of proper application of the numerous available therapeutic interventions. The recent guideline is based on the consensus of the Board members of the Endoscopic Section of the Hungarian Society of Gastroenterology in contribution with renown experts of surgery, infectology as well as interventional radiology and it counts as a clear and easy applicable guide during the all-day healthcare practice. Our guidelines are based on Tokyo guidelines established on the basis of the consensus reached in the International Consensus Meeting held in Tokyo which were revised in 2013 (TG13) and in 2018 (TG18).

Keywords: acute cholecystitis, acute cholangitis, severity grading, antimicrobial therapy, biliary drainage, cholecystectomy

Czakó L, Gyökeres T, Hritz I, Madácsy L, Illés D, Szepes Z, Dubravcsik Zs, Péterfi Z, Nagy A, Szücs Á, Vincze Á. [Cholangitis and cholecystitis: diagnostic criteria and management]. Orv Hetil. 2023; 164(20): 770–787.

(Beérkezett: 2023. február 19.; elfogadva: 2023. március 12.)

Rövidítések

ASA = (American Society of Anesthesiologists) Amerikai Aneszteziológiai Társaság; CCI = (Charlson comorbidity index) Charlson-féle komorbiditási index; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; CT = (computed tomography) komputertomográfia; EGBS = (endoscopic gallbladder stenting) endoszkópos epehólyag-sztentelés; ENGBD = (endoscopic naso-gallbladder drainage) endoszkópos nasobiliaris epehólyagdrenázs; ERCP = (endoscopic retrograde cholangiopancreatography) endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia; ESB = (extended spectrum beta-lactamase) kiterjesztett spektrumú béta-laktamáz; EST = endoszkópos sphincterotomy; ETGBD = (endoscopic transpapillary gallbladder drainage) endoszkópos transpapillaris epehólyagdrenázs; EUH = endoszkópos ultrahangvizsgálat; EUH-BD = (endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage) endoszkópos ultrahangvezérelt epeúti drenázs; EUH-GBD = (endoscopic ultrasonography-guided gallbladder drainage) endoszkópos ultrahangvezérelt epehólyagdrenázs; FiO₂ = (fraction of inspired oxygen) belélegzett oxigénfrakció; GRADE = (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) módszer szakmai ajánlások értékelésére, fejlesztésére, megítélésére; HR = (hazard ratio) kockázati arány; INR = (international normalised ratio) nemzetközi normalizált ráta; LAMS = (lumen-apposing metal stent) lument összehúzó fémsztent; MRCP = (magnetic resonance cholangiopancreatography) mágnesesrezonancia-kolangiopankreatográfia; NOAC = (new oral anticoagulant) új típusú orális véralkotó; OR = (odds ratio) esélyhányados; PaO₂ = artériás parciális oxigéntenzio; PTBD = (percutaneous transhepatic biliary drainage) percutan transhepaticus epeúti drenázs; PTGBA = (percutaneous transhepatic biliary aspiration) percutan transhepaticus epehólyag-aspiráció; PTGBD = (percutaneous transhepatic gallbladder drainage) percutan transhepaticus epehólyagdrenázs; seb = szérumbilirubin; SEMS = (self-expandible metal stent) öntáguló fémsztent; TG13 = 2013. évi Tokió-irányelv; TG18 = 2018. évi Tokió-irányelv

MÓDSZERTAN

A szakmai irányelv kidolgozását a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Endoszkópos Szekciójának vezetősége kezdeményezte. Az irányelvfejlesztés felelősen és a fejlesztőcsoport tagjainak kijelölése az Egészségügyi Szakmai Kollégium Gasztroenterológia és Hepatológia Tagozatának jóváhagyásával történt. Az irányelvfejlesztés fő felelőse (C. L.) meghatározta a tagok feladatait.

Az irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultáción keresztül valósult meg. Az eljárás a releváns nemzetközi irányelvek áttekintésével és intenzív irodalomkereséssel kezdődött, a naprakész ajánlások megfogalmazása érdekében. Az irányelvfejlesztéshez a felhasznált nemzetközi irányelvek irodalomjegyzékében, valamint a MEDLINE, Cochrane és EMBASE adatbázisokban megtalálható, az utóbbi 5–10 éves periódusban megjelent releváns közleményeket vettük figyelembe. A keresés az alábbi keresőszavakkal, azok különböző változataival és kombinációival történt: cholangitis, cholecystitis, antibiotic therapy, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, transpapillary drainage,

percutaneous transhepatic biliary drainage, percutaneous transhepatic gallbladder drainage, endoscopic ultrasound-guided biliary drainage, endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage, surgical therapy. A bizonyítékok erősségi szintjének meghatározása a GRADE-módszertanon alapult.

A különböző fejezetek megírása, valamint a részfolyamatok befejezése során a szerzők egymás munkáit többlépcsős folyamat során véleményezték, és módosításokra tettek javaslatot, a korrigálásokat követően pedig újabb véleményezésre, majd pontosításra került sor; ezt követően történt meg az irányelv véglegesítése. A véglegesnek tekintett egészségügyi szakmai irányelvet megkapták a véleményező egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok elnökei. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosult a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlésztők egyetértettek azok tartalmával.

1. CHOLANGITIS

1.1. Diagnózis

1. ajánlás

A cholangitis diagnózisának megállapításához a TG18 diagnosztikus kritériumrendszer használata javasolt (erős ajánlás, alacsony minőségű evidencia) (1. táblázat) [1]

Az epeutak gyulladása (cholangitis) gyakori gastro-intestinalis infekció, mely adekvát terápia nélkül fatális kimenetelű is lehet [2]. A diagnózis sokáig a Charcot-triász meglétéén alapult: láz, sárgaság, jobb bordaív alatti fájdalom. Ennek diagnosztikai értéke a kis szenzitivitás (26%) [3] miatt megkérdőjelezhető. A fizikális vizsgálatokkal kiegészítve 91,8% szenzitivitás, 77,7% specificitás és 5,9% fals pozitív arány érhető el a cholangitis diagnózisa során [1]. Az oki tényező ismerete (anamnesztikus epekövesség, sztentimplantáció, képalkotó eszközön látott eltérés) növeli a diagnózis pontosságát.

Akut cholangitis gyanújakor 6–12 óránként újraértékelés javasolt a diagnosztikus kritériumok alapján, amíg a diagnózis véglegessé nem válik.

2. ajánlás

Hasi ultrahangvizsgálat, illetve komputertomográfia (CT) javasolt az epeúti szűkület diagnózisához és az etiológia tisztázásához (erős ajánlás, alacsony minőségű evidencia)

Az epeúti laesiók kimutatására képalkotó vizsgálatok alkalmasak, melyekkel szemben elvárás, hogy gyorsan kivitelezhetőek, minimálisan invazívak és költséghatékonyak legyenek. Ezen kritériumoknak a transabdominalis ultrahangvizsgálat teljességgel megfelel, mely az elsőként választandó képalkotó modalitás cholangitis gyanúja esetén [2, 4].

Sajnos nincs olyan, cholangitisre jellemző direkt specifikus gyulladást jelező, mely hasi ultrahangvizsgálattal

1. táblázat | Az akut cholangitis diagnosztikus kritériumai a TG18 alapján [1]

A) Szisztémás gyulladás
A-1. Láz és/vagy hidegrázás
A-2. Gyulladásos válaszreakcióra jellemző laboreltérések (abnormális fehérvérsejtszám, emelkedett C-reaktívprotein-szint, emelkedett prokalcitoninszint)
B) Cholestasis
B-1. Sárgaság
B-2. Kóros májfunkciós laborértékek (emelkedett szérumszén-dioxid, aszpartát-aminotranszferáz, gamma-glutamil-transzferáz, alanin-aminotranszferáz, aszpartát-aminotranszferáz)
C) Képkeltő vizsgálat
C-1. Epeúttágulat
C-2. Oki tényező (sztent, szűkület, epekő) jelenléte

A diagnózis *valószínű*: egy „A” kritérium mellett egy „B” vagy „C” kritérium megléte.

A diagnózis *biztos*: egy „A” és egy „B” és egy „C” kritérium együttes fennállása.

A diagnózist segítheti: hasi fájdalom (felhasi/jobbsideali alatti fájdalom), illetve anamnestikus epeúti betegség: epekövesség, korábbi epeúti intervenció, sztentimplantáció.

Küszöbértékek:

A-1. Láz	testhőmérséklet	>38 °C
A-2. Fehérvérsejtszám (×1000/μl)		<4 vagy >10
	C-reaktív protein (mg/l)	≥10
B-1. Sárgaság	összbilirubin	≥34,2 (μmol/l)
B-2. Abnormális májfunkciós paraméterek		
	Alkalikus foszfatáz (IU)	>1,5 × ULN
	Gamma-glutamil-transzferáz (IU)	>1,5 × ULN
	Aszpartát-aminotranszferáz (IU)	>1,5 × ULN
	Alanin-aminotranszferáz (IU)	>1,5 × ULN

IU = nemzetközi egység

azonosítható lenne; csupán a gyulladást kiváltó oki tényezők mint indirekt jelek mutathatók ki.

Bizonyos esetekben a CT is lehet elsőként választandó modalitás. Hátránya a sugárterhelés mellett a 25–90% között változó szenzitivitás, melynek oka, hogy az epeúti kövek felismerését nagymértékben befolyásolja a kövek kalciumtartalma. A helyi szövődmények (például tályog) leírásában a hasi ultrahangvizsgálatnál megfelelőbb képalkotó eljárás. Dinamikus kontrasztanyag CT-vizsgálat során megfigyelhető a májparenchyma inhomogén halmozása. Ez vélhetően a gyulladásos folyamat periportal régióra való ráhúzóódásának következményeként kialakuló eltérés: a portalis keringés csökkenésével párhuzamosan fokozott a lebenyek artériás keringése, mely eltérések kizárólag artériás fázisban nodularis/foltszerű, ék alakú vagy térképszerű inhomogén rajzolatképződést hoznak létre. Ez az akut cholangitis gyógyulásával párhuzamosan eltűnik [1].

3. ajánlás

MRI/MRCP javasolt az akut cholangitis okának tisztázására bizonytalan hasi ultrahangvizsgálat és CT esetén (gyenge ajánlás, közepes minőségű evidencia)

Másodvonalon a mágnesesrezonancia-kolangiopankreatográfia a legnagyobb diagnosztikus pontossággal bíró módszer az akut cholangitis etiológiájának tisztázására.

1.2. A cholangitis súlyossági osztályozása

4. ajánlás

Az akut cholangitis súlyosságát a TG18 kritériumai alapján javasolt osztályozni [3], melyek szerint I., II. és III. súlyossági stádiumot (Grade I., II., III.) különböztetünk el. Az osztályozás segítségével azonosíthatók a korai epeúti drenázst igénylő betegek (erős ajánlás, alacsony minőségű evidencia)

Grade III.: súlyos epeúti gyulladás (cholangitis), mely a sokszervi elégtelenség alábbi kritériumai bármelyikének jelenléte esetén fennáll:

- Cardiovascularis elégtelenség (volumen resuscitációval nem helyreállítható tartós hypotensio, mely 25 μg/tskg/perc-nél nagyobb dózisú dopamin vagy bármilyen dózisú norepinefrin adását igényli)
- Neurológiai diszfunkció (bármilyen szintű tudatzavar)
- Légzési elégtelenség (PaO₂/FiO₂ hányados <300)
- Veseelégtelenség (oligoanuria: kreatinin >177 μmol/l)
- Májelégtelenség (INR >1,5)
- Hematológiai diszfunkció (thrombocytaszám <100 000/mm³)

Grade II.: közepes súlyos epeúti gyulladás:

- Kóros fehérvérsejtszám (12 000/mm³ felett vagy 4000/mm³ alatt)
- Magas láz (39 °C feletti)
- Előrehaladott életkor (75 év feletti beteg)
- Hyperbilirubinaemia (összbilirubin >85 μmol/l)
- Hypoalbuminaemia (kevesebb mint a normálérték alsó határa × 0,7)

Grade I.: enyhe akut epeúti gyulladás (cholangitis): akut cholangitis, amelynek a Grade II. és Grade III. kritériumok hiányoznak.

A súlyossági kritériumok kiértékelése javasolt felvételt követően, a diagnózist követő 24 órát követően, majd 48 óra múlva.

A TG18-ban alkalmazott súlyossági kritériumok és a 30 napos mortalitás szignifikáns összefüggést mutatott [5]. Egyváltozós analízissel a mortalitás rizikója a felsorolt súlyossági kritériumok mellett szignifikánsan növekszik, ha az elzáródást malignus betegség vagy intrahepaticus epeúti strictura okozza [6]. Mivel az akut cholangitis a leggyakrabban malignus vagy benignus epeúti obstrukció következményeként alakul ki, kezelésében a célzott vagy széles spektrumú antibiotikumok mellett az elzáródás mielőbbi (endoszkópos – ERCP, radiológiai – PTBD vagy sebészi drenázs) megszüntetése alapvető jelentőségű. Ezért a cholangitis súlyossági kritériumainak alkalmazása elsősorban a felsorolt beavatkozások időzítése szempontjából lényeges, azaz sürgős (24 órán belüli), korai akut (24–48 óra közötti) vagy késői (48 órán túli vagy nem elvégzett) epeúti drenázs. Több prospektív vizsgálat eredményei igazolták, hogy a dre-

nás időpontja a Grade I. és Grade II. súlyosságú esetekben nem befolyásolta szignifikánsan a 30 napos halálozási adatokat, bár tendenciózusan nagyobbak voltak a halálozási adatok a késői csoportban. Ezzel szemben a Grade III. súlyosságú esetekben a sürgősségi és a korai drenázs szignifikánsan előnyösebb 30 napos halálozási mutatókkal járt a halasztott vagy késői csoportokhoz képest [7]. Ezen betegcsoportban az akut biliaris pancreatitis mellett tehát indokolt a sürgősségi, 24 órán belüli ERCP és epeúti drenázs mind benignus, mind pedig malignus epeúti obstruktív betegségekben, melyek biztosításához az országos és kiemelt endoszkópos centrumokban a hétvégi intervenció endoszkópos és radiológiai ügyeletes team megszervezése elengedhetetlen.

5. ajánlás

A procalcitonin hasznos paraméter az akut cholangitis súlyosságának megítélésében (erős ajánlás, nagyon alacsony minőségű evidencia)

A TG18 alapján leírt súlyossági kritériumok alkalmazása mellett a beteg szérumprocalcitonin-szintjének meghatározása indokolt akut cholangitisben, mivel annak emelkedett volta és az emelkedés mértéke szorosan összefügg a TG18 súlyossági beosztásával [8], valamint emelkedett procalcitoninértékek mellett indokolt a sürgősségi epeúti drenázs, mivel annak elvégzése csökkenti a mortalitást [9].

1.3. A cholangitis terápiája

1.3.1. Belgyógyászati kezelés

Az akut biliaris fertőzések – különösen az akut cholangitis – gyorsan sepsishez, ezáltal a beteg állapotának rapid progressziójához vezethetnek, ezért mielőbbi megfelelő

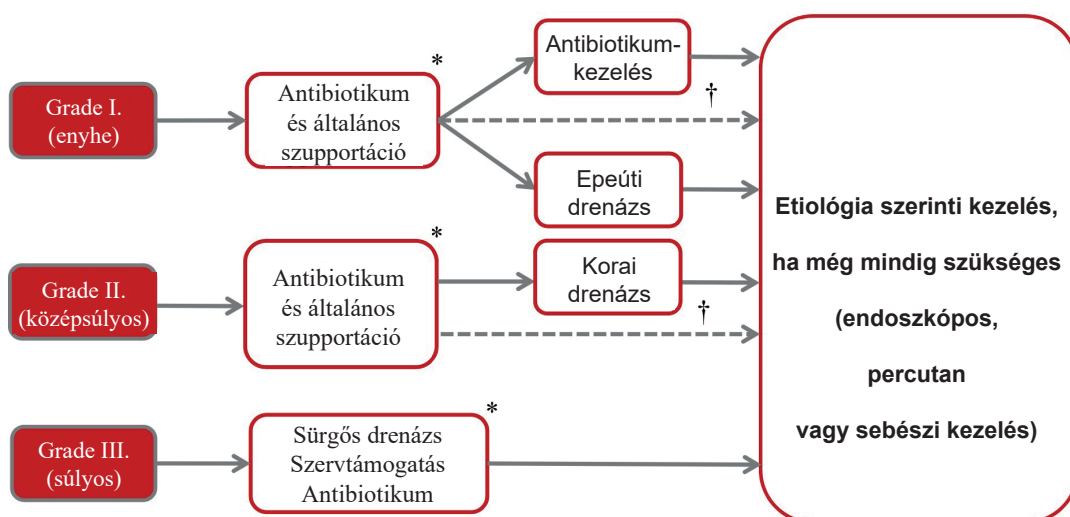
kezelésük szükséges [10]. A sikeres belgyógyászati terápia elengedhetetlen sarokkövei az időben elkezdett megfelelő folyadék- és elektrolitpótlás, a korai adekvát szisztémás antibiotikus kezelés és szükség esetén analgetikumok adása [11–13] (1. ábra).

Akut biliaris fertőzés gyanújakor az ellátás a beteg vitális paramétereinek ellenőrzésével indul annak eldöntésére, hogy mennyire sürgős a helyzet. A súlyos esetek azonnali kezelést igényelnek, szükség esetén légzés- és keringéstámogatással, akár a diagnózis véglegesítését megelőzően.

Részletes fizikális vizsgálat, vérvétel és képalkotó vizsgálatok szükségesek, igény szerint kiegészítve társszakmai (például sebészi) konzíliumokkal. Az eredmények alapján, a diagnosztikus kritériumrendszer figyelembe véve állítható fel a diagnózis. A beteg általános állapotát (például American Society of Anesthesiologists [ASA-] pontszám vagy Charlson-féle komorbiditási index [CCI]), továbbá az eset súlyosságát is meg kell állapítani, melyek a haladéktalanul megkezdendő kezelés lépéseit is meghatározzák [14, 15]. A vérnyomást, a pulzust és a vizeletmennyiséget ellenőrizni/monitorozni kell. Súlyos esetekben légzés- és keringéstámogatásra is szükség lehet. Azokban az esetekben, amelyeknél műtét vagy sürgős drenázs igénye merül fel, nulla étel elrendelése javasolt. Ha a bevezetett kezelés ellenére a beteg állapota rosszabbodik (például sokk vagy szervi elégtelenség alakul ki), akkor szervtámogatás mellett sürgősségi epeúti drenázsra van szükség.

6. ajánlás

Az időben elkezdett és hatásos folyadékpótlás alapvető a cholangitis és a cholangiosepsis eredményes kezelésében (erős ajánlás, alacsony minőségű evidencia)



1. ábra

Az akut cholangitis terápiájának folyamatábrája [13]

* = hemokultúra vétele javasolt az antibiotikumkezelés megkezdése előtt. Epeminta vétele és epetenyésztés javasolt a drenázs során

† = az akut cholangitis kezelésének alapvető elemei az antibiotikum, az epeúti drenázs és az etiológiának megfelelő terápia. Enyhe és középsúlyos esetekben az etiológia szerinti kezelést lehetőség szerint a drenázssal egyidejűleg kell elvégezni

7. ajánlás

Sepsis vagy septicus sokk esetén a folyadékpótlásra krisztalloid oldat adandó (erős ajánlás, közepes minőségű evidencia)

A balanszírozott krisztalloid előnyösebb, mint a fiziológiás sóoldat. Sepsis indukálta hypoperfusio esetén az első 3 órában 30 ml/kg volumenű krisztalloid oldat javasolt intravénásan. Keményítőtartalmú oldat adása a folyadék pótlására nem ajánlott.

A beteget olyan intézménybe kell szállítani, ahol mind az intenzív ellátás, mind az epeúti drenázs lehetőségei adottak és folyamatosan elérhetők. Különösen igaz ez a súlyos és középsúlyos cholangitisre, de az enyhe gyulladásként induló, azonban 24 órán belül a konzervatív kezelés ellenére súlyosbodó esetekre is [14].

Miután az akut betegség megoldódott, meg kell fontolni az etiológia szerinti kezelést (endoszkópos, percutan vagy sebészi úton). Cholecystolithiasis esetén az akut cholangitis lezajlása után cholecystectomyt kell végezni.

1.3.2. Antibiotikumválasztás

8. ajánlás

Az epeúti és epehólyag-gyulladás kezelésének első lépése a véráramban jelen lévő kórokozók kimutatása, ezért Grade II. és III. súlyosságú cholangitis esetén hemokultúra vétele szükséges (perifériás szűrt vénából 3 × 10 ml vér aerob- és anaerobtenyésztésre) (erős ajánlás, alacsony minőségű evidencia)

9. ajánlás

Grade II. és III. súlyosságú cholangitisben az epe mikrobiológiai vizsgálata javasolt (erős ajánlás, alacsony minőségű evidencia)

10. ajánlás

Grade III. cholangitisben megfelelő antibiotikumkezelés indítása szükséges 1 órán belül, míg Grade I. súlyosság esetén az antibiotikumterápiát a diagnózis felállítását követő 6 órán belül el kell indítani (erős ajánlás, alacsony minőségű evidencia)

11. ajánlás

Az antimikrobiális szerek kiválasztásakor figyelembe kell venni a lehetséges kórokozó antibiotikumérzékenységét, az alkalmazni kívánt antibiotikum farmakokinetikáját és farmakodinámiáját, a helyi antibiotikumrezisztencia-viszonyokat, az antibiogramot, a korábbi antimikrobiális szerek használatát, a beteg vese- és májfunkcióit, valamint a beteg allergiás előzményeit (erős ajánlás, alacsony minőségű evidencia)

Az antibakteriális kezelés célja a gyulladás és a sepsis kontrollja, nem pedig az epe sterilizálása. Akut cholangitis esetén ugyan a legfőbb terápiás lépés az epeúti elzáródás megszüntetése, de antibiotikumkezeléssel elérhető, hogy ne sürgősségi, hanem korai elektív módon történjék a drenázs [12, 16].

A leggyakrabban izolált kórokozók: *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter*, *Pseudomonas* és *Citrobacter* spp. Egy klinikai vizsgálatban a leggyakoribb izolált baktériumok az *Enterococcus* spp. (25%), az *E. coli* (18%) és a *Klebsiella* spp. (14%) voltak. Ezeken kívül a Gram-pozitív baktériumok közül a *Staphylococcus* (9%), a *Streptococcus* (7%), a Gram-negatívok közül az *Enterobacter* (5%), a nem fermentatív Gram-negatívok (*Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas*) (6%), míg az anaerobok 5%-ban képviseltették magukat [17, 18].

Az antibiotikum választásának szempontjai: Az antibiotikumválasztás előtt tisztázandó, hogy mi lehet a feltételezett kórokozó, milyen természetes és szerzett antibiotikumrezisztenciával rendelkeznek, illetve ismerni kellene a helyi antibiotikumrezisztencia-viszonyokat. Az utóbbi időben egyre terjedő ESBL-termelő Gram-negatív törzsek vagy a klonálisan terjedő multirezisztens klónok behatárolhatják a választható antibiotikumok körét. Empirikus terápiára olyan antibiotikum választható, amellyel szemben a várható rezisztencia <10%.

Az antibiotikumválasztás másik tényezője, hogy az adott antibiotikum milyen jól penetrál vagy dúsul az epében [19].

A betegség súlyossága, területen szerzett vagy egészségügyi ellátáshoz kötött jellege meghatározza a választható antibiotikumok körét [16]. Az előbbi esetben általában érzékenyebb, míg az utóbbi esetben általában már szelektált, esetleg multirezisztens kórokozókkal kell számolni.

A területen szerzett infekciók esetében is egyre inkább terjed az ESBL-termelő *E. coli* és *Klebsiella pneumoniae*, ezért a korábban elkezdett terápia hatástalansága vagy súlyos fertőzés esetén ezen kórokozókra is hatékony antibiotikum választása javasolt (karbapenemek, tigeciklin, amikacin, ceftazidim/avibaktám, ceftolozán/tazobaktám). Súlyos fertőzésben *Pseudomonas*-ellenes antibiotikum választása célszerű. Az *Enterococcus faecalis* általában ampicillinérzékeny, ezért nincs szükség széles spektrumú antibiotikum adására, de az ampicillinrezisztens törzsek vagy *Enterococcus faecium* esetén vankomicin adása válik szükségessé.

12. ajánlás

Enterobiliaris anastomosis esetén anaerobellenes kezelés javasolt (gyenge ajánlás, alacsony minőségű evidencia)

Az anaerobok (*Bacteroides*) előfordulási gyakorisága kicsi, enterobiliaris anastomosis esetén azonban metronidazol vagy más, anaerobokra ható antibiotikum adása szükséges.

Fluorokinolon alkalmazása csak antibiotikumérzékenységi vizsgálat után, az érzékeny törzsek esetén javasolt [16, 18].

Egészségügyi ellátáshoz köthető fertőzések esetén az ESBL- és karbapenémáztermelő törzsek szerepével kell számolni. Az empirikus terápia megválasztásakor nagyon fontos a helyi rezisztenciaterkép, a rezisztens törzsek elő-

2. táblázat | Epeút- és epehólyag-gyulladásban választható antibiotikumok [14, 17]

Területen szerzett epeúti és epehólyag-fertőzés Súlyosság				Egészségügyi ellátáshoz köthető
Antibiotikum	Enyhe	Középsúlyos	Súlyos	
Penicillinalapú	Amoxicillin/klavulánsav, ampicillin/szulbaktám	Piperacillin/tazobaktám	Piperacillin/tazobaktám	Piperacillin/tazobaktám
Cefalosporinalapú	Cefazolin, cefuroxim, ceftriaxon, cefotaxim ± metronidazol	Ceftriaxon, cefotaxim, cefepim, ceftazidim, cefoperazon ± metronidazol	Cefepim, ceftazidim, cefoperazon ± metronidazol	Cefepim, ceftazidim, cefoperazon ± metronidazol, ceftazidim/ avibaktám, ceftolozán/ tazobaktám
Karbapenemalapú	Ertapenem	Ertapenem	Imipenem/cilasztatin, meropenem, doripenem, ertapenem	Imipenem/cilasztatin, meropenem, doripenem, ertapenem
Fluorokinolon-alapú	Ciprofloxacin, levofloxacin ± metronidazol, moxifloxacin	Ciprofloxacin, levofloxacin ± metronidazol, moxifloxacin		
Glikopeptid-alapú				Vankomicin, daptomicin

fordulási gyakoriságának ismerete, ezért a terápia megkezdése előtt konzultációt javasunk a mikrobiológiai laborral, kórház-higiénikussal vagy a helyi infektológussal [16, 20]. A javasolt antibiotikumok a különböző súlyosságú epehólyag- és epeútfertőzésekben a 2. táblázatban vannak feltüntetve [14, 17].

Az antibiotikumok dozírozása

Tekintettel arra, hogy az epeúti és epehólyag-fertőzésben alkalmazott antibiotikumok rövid posztantibiotikus hatással rendelkeznek, gyakran rövid felezési idővel, valamint egyes baktériumok esetében emelt dózis adása szükséges a megfelelő antibakteriális hatás eléréséhez, javasolt az adagok ennek megfelelő megválasztása. Súlyos fertőzésben az emelt adag használata célszerű [21]. A dózisok a 3. táblázatban vannak feltüntetve [22].

A terápia időtartama

13. ajánlás

Amennyiben a fertőzés forrása kontroll alatt van, a heveny epeúti és epehólyag-gyulladás antibiotikumkezelésére 4–7 nap megfelelő (erős ajánlás, alacsony minőségű evidencia)

A kezelés tartamát mindig a beteg állapota, az infekciókontroll mértéke és a kitenyészett kórokozó határozza meg. A korábban alkalmazott 10–14 napos kezelésekkel ellentétben az utóbbi időben a rövidebb kezelési idők kerültek előtérbe. Több klinikai vizsgálat, metaanalízis igazolta, hogy a rövidebb idejű kezelés hatékonysága megegyezik a hosszú kezelés hatékonyságával. Általánosan elmondható, hogy akut cholangitisben 4–7 nap kezelés elégséges, ha a fertőzés forrását kellően kontrolláljuk, illetve a drenázs megoldott. Ha azonban *Enterococcusok* vagy *Streptococcusok* okozta bacteraemia van jelen, akkor 2 hétig javasolt antibiotikumot adni, mivel ezen kórokozók endocarditist is okozhatnak. Residualis kő vagy epeúti elzáródás esetén addig kell fenntartani a kezelést, amíg a fennálló obstrukciót nem tudjuk

megszüntetni vagy kellően drenálni. Azok a betegek, akik állapotuk javulása révén az orális táplálást tolerálják, szájon keresztül folytathatják a megkezdett antibiotikumkezelést. A kezelés korábbi felfüggesztéséhez több tényezőt és paramétert is figyelembe kell venni. Egyszerűsítve: amennyiben a beteg már láztalan, hemodinamikailag stabil, oxigénigénye nincs, gyulladásos paraméterei egyértelmű javulást mutatnak, és a procalcitonin csökkenő tendenciát jelez, akkor további két nap antibiotikumkezelés után a terápia felfüggeszthető [12, 16, 21, 23].

1.3.3. Az epeúti drenázs típusai

1.3.3.1. ERCP

14. ajánlás

Endoszkópos transpapillaris drenázs javasolt akut cholangitis esetén (erős ajánlás, közepes minőségű evidencia)

Első vonalbeli kezelésként a kisebb invazivitás, kisebb szövődmenyráta miatt ERCP és belső drenázs választandó a post-ERCP-pancreatitis rizikója ellenére. A percutan drenázshoz képest a belső drenázs kevesebb fájdalommal jár, ritkábbak a súlyos szövődmények, rövidebb a hospitalizációs idő, és a beteg életminősége is jobb [22].

15. ajánlás

Endoszkópos nasobiliaris drenázs és endoszkópos biliaris sztentelés egyaránt használható az epeúti drenázs biztosításához (erős ajánlás, magas minőségű evidencia)

Három randomizált klinikai vizsgálat alapján nem volt szignifikáns különbség a technikai sikeresség, a klinikai sikeresség, a szövődmények, az ismételt beavatkozások arányát tekintve a nasobiliaris drén és az epeúti sztentelés között [22]. Súlyos purulens cholangitis mellett a két eljárás kombinálható, a nasobiliaris drénen keresztüli folyamatos perfúzoron át adott sóoldattal történő öblítés mellett.

3. táblázat | Az egyes antibiotikumok adagolása (minden antibiotikum esetében parenteralis adagolást vettünk figyelembe) [22]

Antibiotikum	Normáldózis	Emelt dózis	Megjegyzés
Amoxicillin/klavulánsav	3 × 1,2 g	3 × 2,4 g	
Ampicillin/szulbaktám	3 × 3 g	4 × 3 g	
Piperacillin/tazobaktám	3 × 4,5 g	4 × 4,5 g	<i>Pseudomonas</i> esetén csak emelt dózis
Cefazolin	3 × 1 g	3 × 2 g	Csak Gram-pozitív hatás
Cefuroxim	3 × 0,75 g	3 × 1,5 g	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> esetén csak emelt dózis
Ceftriaxon	1 × 2 g	2 × 2 g	<i>Staphylococcus aureus</i> esetén csak emelt dózis
Cefotaxim	3 × 1 g	3 × 2 g	<i>Staphylococcus aureus</i> esetén csak emelt dózis
Ceftazidim	3 × 1 g	3 × 2 g vagy 6 × 1 g	<i>Pseudomonas</i> esetén csak emelt dózis
Cefepim	3 × 1 g vagy 2 × 2 g	3 × 2 g	<i>Pseudomonas</i> esetén csak emelt dózis
Ceftolozán/tazobaktám	3 × 1,5 g	–	Karbapenemáztermelő <i>Pseudomonas</i>
Ceftazidim/avibaktám	3 × 2,5 g	–	ESBL-, karbapenemáztermelők
Ertapenem	1 × 1 g	–	<i>Enterococcus</i> és <i>Pseudomonas</i> esetén nem
Imipenem/cilasztatin	4 × 500 mg	4 × 1 g	<i>Pseudomonas</i> esetén csak emelt dózis Nincs <i>Proteus</i> -ellenes hatás
Meropenem	3 × 1 g	3 × 2 g	
Ciprofloxacin	2 × 400 mg	3 × 400 mg	Rezisztenciavizsgálat! Magas <i>Escherichia coli</i> -rezisztencia
Levofloxacin	1 × 500 mg	2 × 500 mg	Rezisztenciavizsgálat! Magas <i>Escherichia coli</i> -rezisztencia
Moxifloxacin	1 × 400 mg	–	Rezisztenciavizsgálat!
Vankomicin	2 × 1 g vagy 4 × 500 mg	–	<i>Enterococcus faecium</i> és ampicillinrezisztens <i>Enterococcus faecalis</i>
Daptomicin	1 × 4 mg/kg	1 × 6 mg/kg	VRE
Tigeciklin	100 mg telítő dózis után 2 × 50 mg	–	Nincs <i>Proteus</i> - és <i>Pseudomonas</i> -ellenes hatás
Metronidazol	3 × 500 mg	–	Cefalosporin és fluorokinolonok mellé anaerob-spektrum miatt
Linezolid	2 × 600 mg	–	VRE

ESBL = kiterjesztett spektrumú béta-laktamáz; VRE = vankomicinrezisztens *Enterococcus*

16. ajánlás

Endoszkópos sphincterotomia (EST) mellőzhető transpapillaris drenázs esetén (gyenge ajánlás, közepes minőségű evidencia)

Akut cholangitis esetén a drenázs biztosítása sphincterotomia nélkül is megtörténhet, így a vérzéses szövődmények csökkenthetők [22, 24]. Ez leginkább súlyos, véralvadási zavarral társuló cholangitis esetén részesíten-dő előnyben.

17. ajánlás

EST-et követően az epeúti kő eltávolítása egy lépésben tör-ténjék enyhe vagy középsúlyos cholangitis esetén (gyenge ajánlás, alacsony minőségű evidencia)

Korábbi vizsgálatok az egy ülésben végzett EST és kő-eltávolítás esetén nagyobb arányú vérzéses szövődmenyt írtak le, de ez a leginkább súlyos, véralvadási zavarral tár-suló cholangitis esetén fordult elő [24], enyhe vagy kö-

zépsúlyos cholangitis esetén ilyen hátrány nincs. Ezzel szemben a kórházi tartózkodás hossza és a költségek csökkennek, ha egy ülésben történik az EST és a kőeltá-volítás. Coagulopathia, papillatágítást igénylő nagy vagy többszörös kő esetén azonban két lépésben javasolt a kő-eltávolítás [23].

18. ajánlás

Coagulopathia esetén epeúti sztent behelyezése javasolt pa-pillotomia nélkül (erős ajánlás, alacsony minőségű eviden-cia)

Az EST nagy vérzéses kockázatú beavatkozás, és coa-gulopathia fennállása vagy a kis thrombocytaszám (<50 G/l) jelentősen (4–5-szörösen) tovább növeli a vérzés kockázatát [25]. Endoszkópos epeúti sztent behelyezése javasolt antikoaguláns kezelés vagy társuló betegség kö-vetkeztében kialakult coagulopathia esetén papillotomia nélkül, amely kis vérzéses kockázatú beavatkozás [22].

19. ajánlás

Enteroszkóppal asszisztált ERCP javasolt sebészileg megváltoztatott anatómiai viszonyok (például Whipple, Roux-en-Y gyomorbypass, Billroth II. reszekció) és ebben jártas endoszkópos szakember elérhetősége esetén (gyenge ajánlás, alacsony minőségű evidencia)

Az enteroszkóppal asszisztált ERCP kevésbé invazív és biztonságosabb beavatkozás, mint a PTBD vagy az EUH-vezérelt epeúti drenázs. A szövődmények aránya 3,4%, szemben a PTBD 25–31%-os vagy a EUH-vezérelt drenázs 8–15%-os arányával [22]. Az enteroszkóppal asszisztált ERCP lehetővé teszi a cholangitis oki kezelését egy ülésben (kő eltávolítása, szűkület kezelése), de technikailag nehéz és időigényes a beavatkozás, továbbá speciális eszközöket is igényel. Amennyiben endoszkópos jártasság vagy eszközök nem állnak rendelkezésre, PTBD vagy EUH-vezérelt drenázs jön szóba alternatív kezelési lehetőségként, továbbá sebészi drenázs is megfontolandó. A módszer technikai sikerességi aránya 40–95%-os, a szövődmények aránya 5% alatti [22].

20. ajánlás

Ideiglenes műanyag sztent helyezendő be abban az esetben, ha az epeúti kő nem távolítható el (erős ajánlás, közepes minőségű evidencia)

Az EST és a köeltávolítás az epeúti kövesség kezelésében 80–90%-os sikerességgel. A sikertelen esetekben egy vagy több műanyag sztent behelyezésével az elzáródás megszüntethető/kivédhető a következő endoszkópos kezeléssel. A behelyezett sztent hosszú távon csökkenti a kövek számát és nagyságát. A következő ERCP alkalmával a köeltávolítás sikeressége 44–96% között változik a különböző tanulmányokban [26].

21. ajánlás

Inkomplett epeúti köeltávolítás miatt behelyezett sztent 3–6 hónap múlva eltávolítandó/kicserélendő az infektív szövődmények megelőzésére (erős ajánlás, közepes minőségű evidencia)

Rutinszerűen 3–6 hónaponkénti ERCP és sztent- és köeltávolítás, sikertelen esetben sztentcsere javasolt a szövődmények (főként cholangitis) megelőzésére. Egy randomizált tanulmányban 78 beteg sikertelen köeltávolítás utáni bevonásával összehasonlították a 3 havonkénti sztentcserét a tünetek jelentkezése esetén végzett sztentcserével. Cholangitis lényegesen ritkábban fordult elő a 3 havonként végzett sztentcsere esetén (7,7% vs. 35,9%, $p < 0,03$) [27].

22. ajánlás

Definitív sztentbehelyezés nem javasolt sikertelen epeúti köeltávolítás esetén a középtávú szövődmények nagy száma és a jelentős halálozási arány miatt (erős ajánlás, közepes minőségű evidencia)

Definitív sztentbehelyezés nehezen eltávolítható kövek esetén csak idős, jelentős társbetegségekkel rendelkező betegek esetén fogadható el, mert 90 év feletti be-

tegek esetén a vérzéses kockázat, a cardiopulmonalis események és a mortalitás 2–3× nagyobb [28]. Definitív sztentelés azonban fokozott óvatossággal alkalmazandó, mert a cholangitis aránya 34–63%, a halálozási arány 2,3–23,5%-os a 16–39 hónapos utánkötés során [26]. Alternatívaként epeúti endoszkópia (kolangioszkópia) során végzett direkt ultrahangvezérelt kőtörés vagy műtéti megoldás mérlegelendő.

1.3.3.2. Percutan transhepaticus epeúti drenázs (PTBD)

23. ajánlás

Akut cholangitisben az endoszkópos transpapillaris drenázs sikertelensége esetén percutan transhepaticus epeúti drenázs (PTBD) javasolt, ha EUH-BD nem érhető el (gyenge ajánlás, közepes minőségű evidencia)

Az ERCP ismert hátrányai ellenére, magas tápcsatornai elzáródás vagy a sebészileg megváltoztatott anatómiai viszonyok miatt nem megközelíthető papilla esetén, ha az ERCP sikertelen, vagy ha a feltételei nem adóttak, a PTBD hasznos dekompressziós eljárás, mely percutan megközelítése miatt ilyen esetekben is elvégezhető [22, 29]. Az EUH-BD-eljárásnál szélesebb körben érhető el.

A PTBD során percutan szúrás követően, képpalkotó-vezérlés mellett vezetődrót és katéter segítségével kanülálunk egy perifériás epeágra, majd külső és/vagy belső drenázst létesítünk drenázskatéter vagy sztent behelyezésével [29]. Külső drenázs esetén csak a külvilág felé ürül az epe, ami nem élettani epevezetést eredményez.

Korábban fluoroszkópos kontroll mellett történt az intrahepaticus epeutak szúrása [30]; jelenleg javasolt ultrahangvezérelt kontroll mellett elvégezni a behatolást, függetlenül az epeutak tágasságától, csökkentve a szúrások számát, továbbá elkerülve a nagyobb érágakat is [22, 29].

A PTBD epeúttágulat nélkül is kivitelezhető. A drenázs sikeressége epeúttágulat esetén 86%, míg epeúttágulat nélkül 63% [29].

Véralvadási zavarok, illetve antitrombotikumterápia esetén PTBD nem javasolt a jelentős vérzéses kockázat miatt [30, 31].

1.3.3.3. Ultrahangvezérelt epeúti drenázs (EUH-BD)

24. ajánlás

Malignus distalis epeúti elzáródás okozta cholangitisben, sikertelen ERCP esetén endoszkópos ultrahangvezérelt epeúti drenázs (EUH-BD) javasolt a percutan transhepaticus epeúti drenázssal (PTBD) szemben, ha a vizsgálatához a feltételek adóttak (erős ajánlás, közepes minőségű evidencia)

A PTBD széles körben elérhető, hatásos technika, azonban nagy (23%) a szövődmények (cholangitis, drén elzáródása és kimozdulása) száma. Összehasonlító vizsgálatokban az EUH-BD és a PTBD technikai sikeressége azonos (86–100%), azonban a klinikai sikeresség EUH-BD esetén nagyobb, a vizsgálat költséghatékonyabb, és ritkább a szövődmény és az újbóli beavatkozás szüksé-

gessége [32–34]. Az EUH-BD azonban jelenleg kevésbé elérhető eljárás, mely jellemzően nagy centrumokra korlátozódik.

25. ajánlás

Malignus, inoperabilis, distalis epeúti szűkület esetén EUH-BD elsődlegesen is végezhető nagy centrumokban (erős ajánlás, közepes minőségű evidencia)

Randomizált klinikai vizsgálatokban malignus, distalis epeúti szűkületek EUH-BD-vel, illetve ERCP-vel végzett elsődleges drenálásakor hasonló technikai és klinikai sikerarány mellett EUH-BD esetén kevesebb szövődmény és hosszabb idejű sztent-nyitvamaradás igazolódott [35, 36].

26. ajánlás

Malignus, inoperabilis, hilusi elzáródás esetén, ha a bal ductus hepaticus tág, és az ERCP/PTBD drenázs nem megfelelő, EUH-BD javasolt hepaticogastronomia elvégzésével (gyenge ajánlás, közepes minőségű evidencia)

A hilusi szűkületek megfelelő endoszkópos drenážsa jelentős kihívást jelent, ezért harmadlagos centrumokban és az optimális drenázs kiválasztásához előzetes multidiszciplináris konzultációt (intervenciós endoszkópos, intervenciós radiológus, hepatopancreatobiliaris sebész, emésztőszervi onkológus) követően javasolt végezni. Magas, malignus epeúti szűkületek esetén az EUH-BD eredményesebbnek bizonyult, és kevesebb sztentdiszfunkció és reintervenció volt megfigyelhető, mint PTBD esetén [37, 38].

Az EUH-BD magas, inoperabilis epeúti szűkületekben korábbi, de nem megfelelő drenázs esetén az epeelfolyás optimalizálására használható. Prospektív, multicentrikus vizsgálatban malignus, hilusi elzáródás esetén a kombinált ERCP és EUH-BD alkalmazása mellett kevesebb volt a reintervenció szükségessége, mint bilaterális PTBD esetén [39].

27. ajánlás

Benignus epeúti szűkület okozta cholangitisben a második sikertelen ERCP-t követően ultrahangvezérelt randevú technika végzése javasolt nagy centrumokban (gyenge ajánlás, alacsony minőségű evidencia)

Benignus epeúti betegségek esetén a kevésbé tágult intrahepaticus epeutak miatt az EUH-BD technikai sikeressége kisebb (77%), mint malignus betegségekben, és jelentős a szövődmények aránya (27%) [40]. Benignus epeúti szűkületek esetén a PTBD is nehezebb, kisebb a sikeres beavatkozások aránya, és gyakoribbak a szövődmények [41]. A két módszert összehasonlító tanulmány nem áll rendelkezésre. Mindezek alapján sikertelen második ERCP-t követően, lehetőleg egyazon vizsgálat alatt EUH-BD elvégzése vagy ultrahangvezérelt randevú technika során a papilla irányában a szűkületen át a duodenumba juttatott vezetődrót segítségével ERCP-drenázs javasolt

nagy centrumban. Technikai nehézség esetén (nagy méretű, multiplex kövek, megváltozott anatómiai viszonyok) a sebészeti megoldás mérlegelendő.

1.3.4. A drenázs időzítése

28. ajánlás

Akut cholangitis esetén a súlyosság határozza meg az epeúti drenázs időzítését. Súlyos (Grade III.) esetben 12 órán, közepes (Grade II.) esetben 48–72 órán belül, enyhe (Grade I.) esetben elektív módon végzendő az epeúti drenázs (erős ajánlás, alacsony minőségű evidencia)

Az ERCP időzítése epeútyulladásal összefüggésben ellentmondásos a nem megfelelő állapotstabilizálás, előkészítés és a fokozott bakteriális fertőződés miatt, ha túl korán végezzük, szemben a cholangitishez társuló halálozással, ha a drenázs biztosítása késik [42].

A kérdésben randomizált klinikai vizsgálatot nem végeztek, de 9 megfigyelés vizsgálat (7534 beteg) alapján a 48 órán belüli ERCP csökkentette a kórházi kezelés alatti halálozást (OR = 0,52, 95% CI 0,28–0,98; $I^2 = 0\%$), és csökkentette a kórházi tartózkodás idejét is (5,6 nap, 95% CI 1,5–9,5; $I^2 = 74\%$), de nem befolyásolta a 30 napos mortalitást [43]. Ezzel szemben egy retrospektív dán regiszter anyagában a 24 órán belül végzett ERCP-vizsgálat a 30 napos mortalitási arány csökkenését eredményezte (166 beteg, OR = 0,23, 95% CI 0,05–0,95; $p = 0,04$) [44]. Szintén kisebb számú 30 napos mortalitást (4570 beteg, 1,5% vs. 3,3%, OR = 0,48, 95% CI 0,33–0,69; $p < 0,001$) és 30 napon belüli ismételt felvételt (9,7% vs. 15,1%, OR = 0,58, 95% CI 0,49–0,7; $p < 0,001$), továbbá kisebb költségeket eredményezett a 48 órán belüli ERCP egy egyesült államokbeli kórházi újrafelvételi adatbázisának elemzése alapján [45]. Ezek az eredmények mind az enyhe vagy közepesen súlyos, mind a súlyos epeútyulladásban szenvedők esetében szignifikánsak maradtak. Egy multicentrikus, 260, septicus sokkban lévő beteg (vazopresszort igénylő hypotensio számos más kritérium mellett) bevonásával végzett vizsgálatban a kórházi kezelés alatt nagyobb volt a mortalitás 12 órán túl végzett drenázs esetén (OR 3,4, 95% CI 1,12–10,31) [46]. A kórházi kezelés hosszát is befolyásolja az ERCP időzítése, és a késői ERCP a költségeket is növelte néhány vizsgálatban [26].

2. CHOLECYSTITIS

2.1. Diagnózis

A heveny epehólyag-gyulladás (akut cholecystitis) diagnózisa és kezelése tekintetében az egész világon az úgynevezett Tokió-irányelvek a legelfogadottabbak. Japán vezető szakemberek állították össze először 2007-ben, majd nemzetközi szakértőket is bevonva 2013-ban (TG13) és legutóbb 2018-ban (TG18) aktualizálták [47]. Jelen diagnosztikus kritériumrendszerünket is a TG18-irányelvek figyelembevételével állítottuk össze.

29. ajánlás

A cholecystitis diagnózisának megállapításához a TG18 diagnosztikus kritériumrendszer használata javasolt (erős ajánlás, alacsony minőségű evidencia)

Az akut cholecystitis diagnózisa 3 pilléren nyugszik: lokális fizikális jelek, a gyulladás szisztémás jelei és a képalkotó vizsgálatok eredménye – ezeket a 4. táblázatban foglaltuk össze [48].

Az akut hepatitis, az egyéb akut hasi kórképeket és a krónikus cholecystitist ki kell zárni. Akut cholecystitis gyanújakor 6–12 óránként újraértékelés javasolt a diagnosztikus kritériumok alapján, amíg a diagnózis véglegessé válik.

30. ajánlás

A hasi ultrahangvizsgálat az elsőként választandó eljárás az akut cholecystitis morfológiai diagnózisában (erős ajánlás, alacsony minőségű evidencia)

A képalkotó vizsgálatok közül a hasi ultrahangvizsgálat az elsőként választandó diagnosztikus módszer. Az általánosan elfogadott ultrahangvizsgálati jelek: az epehólyag falának megvastagodása és kettőzöttsége (≥ 4 mm), az epehólyag megnagyobbodása (hosszúsági átmérő ≥ 8 cm; rövid átmérő ≥ 4 cm), epekövek vagy 'sludge' jelenléte, az epehólyag körüli folyadékcsáv (pericholecystás fluidum) és vonalszerű árnyékok az epehólyag körüli zsírszövetben [49].

31. ajánlás

Abban az esetben, ha a hasi ultrahangvizsgálati lelet nem egyértelmű, MRI/MRCP elvégzése jön szóba (gyenge ajánlás, közepes minőségű evidencia)

Még kontrasztanyag nélküli MRI/MRCP-n is jól vizualizálható az epehólyag falának megvastagodása, az epehólyag körüli folyadékgyülem és az epehólyag megnagyobbodása [50]. Az MRCP-n még az epeutak anatómiája is jól látható. Igaz, hogy drága vizsgálat, de diagnosztikus értéke jobb a hasi ultrahangvizsgálaténál [48].

Hasi CT-vizsgálat is használható. A diagnosztikában 94%-os szenzitivitás, de csak 59%-os specificitás jellemzi [51]. A szövődmenyes heveny epehólyag-gyulladás ese-

teiben kiemelkedő jelentőséggel bír a kontrasztos hasi CT a kontrasztos hasi MRI-vel együtt.

Gangraenosus cholecystitisre utal az epehólyagfal szabálytalan megvastagodása, a fal gyenge kontraszthalmozása („interrupted rim sign”), az epehólyag körüli zsírszövet nagy denzitása, az epehólyag lumenében vagy falában gáz jelenléte, membránszerű képlet a lumenben („intraluminal flap/membrane”) és a pericholecystás tályog.

Az emphysematosus cholecystitist gázképző baktériumok okozzák, gyakran igen rapid lefolyású gyulladást okozva. Igen hajlamos a perforációra. Fatális szövődmenyekhez vezethet, úgymint intraabdominalis tályog, diffúz peritonitis, hasfali gágangraena, sepsis. Az intramuralis gáz jelenlétét hasi ultrahangvizsgálattal (illetve MRI-vel) nehéz megítélni, erre a legalkalmasabb módszer a hasi CT.

2.2. A cholecystitis súlyossági osztályozása

Az epehólyag-gyulladás súlyosságát is a Tokió-irányelvek 2013-ban (TG13) és legutóbb 2018-ban (TG18) aktualizált kritériumai alapján osztályozhatjuk [47], melyek szerint I., II. és III. súlyossági stádiumot különíthetünk el az alábbiak szerint:

Grade III.: súlyos epehólyag-gyulladás, mely a sokszervi elégtelenség alábbi kritériumai bármelyikének jelenléte esetén fennáll:

- Cardiovascularis elégtelenség (volumenresuscitációval nem helyreállítható tartós hypotensio, mely 25 µg/tskg/perc-nél nagyobb dózisú dopamin vagy bármilyen dózisú norepinefrin adását igényli)
- Neurológiai diszfunkció (bármilyen szintű tudatzavar)
- Légzési elégtelenség ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ hányados <300)
- Veseelégtelenség (oligoanuria: kreatinin >177 µmol/l)
- Májelégtelenség (INR $>1,5$)
- Hematológiai diszfunkció (thrombocytaszám $<100\,000/\text{mm}^3$)

Grade II.: középsúlyos epehólyag-gyulladás: nincs szervi elégtelenség, azonban az epehólyag-gyulladás klinikai és képi diagnosztikai azonosítása mellett az alábbi kritériumok bármelyikének jelenléte esetén fennáll:

- Emelkedett fehérvérsejtszám ($18\,000/\text{mm}^3$ felett)
- Murphy-jel (tapintható fájdalmas hydropos epehólyag)
- Több mint 72 órán át tartó tünetek
- Képalkotók alapján kifejezett lokális gyulladáshoz jelek vagy szövődmenyes epehólyag-gyulladás jelei (gangraenosus cholecystitis, epehólyag körüli abscessus, májtályog, emphysematosus cholecystitis)

Grade I.: enyhe akut epehólyag-gyulladás: akut cholecystitis egyebekben egészséges betegben Grade II. és Grade III. kritériumok hiányában. Ebben az esetben a mielőbbi laparoszkópos cholecystectomy kevés szövődmennyel és kockázattal elvégezhető, és ez tartható az optimális és választandó kezelési eljárásnak, amennyiben a feltételek adottak. A súlyossági kritériumok kiértékelése javasolt

4. táblázat | A heveny epehólyag-gyulladás TG18/TG13 diagnosztikus kritériumai [48]

A) Gyulladásos folyamat lokális fizikális jelei:

(1) Murphy-jel, (2) jobb felső kvadráns fájdalom/érzékenység/terime

B) Szisztémás gyulladásos jelek:

(1) Láz, (2) emelkedett CRP, (3) leukocytosis

C) Képalkotó vizsgálatok:

Heveny epehólyag-gyulladásra típusos képalkotó leletek

Valószínű diagnózis: egy A) kritérium + egy B) kritérium

Biztos diagnózis: egy A) kritérium + egy B) kritérium + a C) kritérium

CRP = C-reaktív protein; TG13 = 2013. évi Tokió-irányelv; TG18 = 2018. évi Tokió-irányelv

felvételtkor, a diagnózist követő 24 órát követően, majd 48 óra múlva, amíg nem került a beteg műtetre.

Számos prospektív klinikai vizsgálat igazolta, hogy a fenti súlyossági beosztás és az akut epehólyag-gyulladás 30 napon belüli mortalitása között szoros összefüggés van: míg Grade I. és Grade II. súlyosság mellett a mortalitás 1% alatti, addig Grade III. súlyosság mellett 5% fölé emelkedik. Grade III. súlyosság esetén a mortalitás szignifikánsan, közel ötszörösére emelkedik [51, 52]. A laparoszkópos cholecystectomy során a nyitott műtéttel való konverziós igény, valamint a kórházban töltött kezelési napok száma és a súlyossági stádiumok között szoros lineáris összefüggés igazolható [53].

2.3. A cholecystitis terápiája

2.3.1. Belgyógyászati kezelés

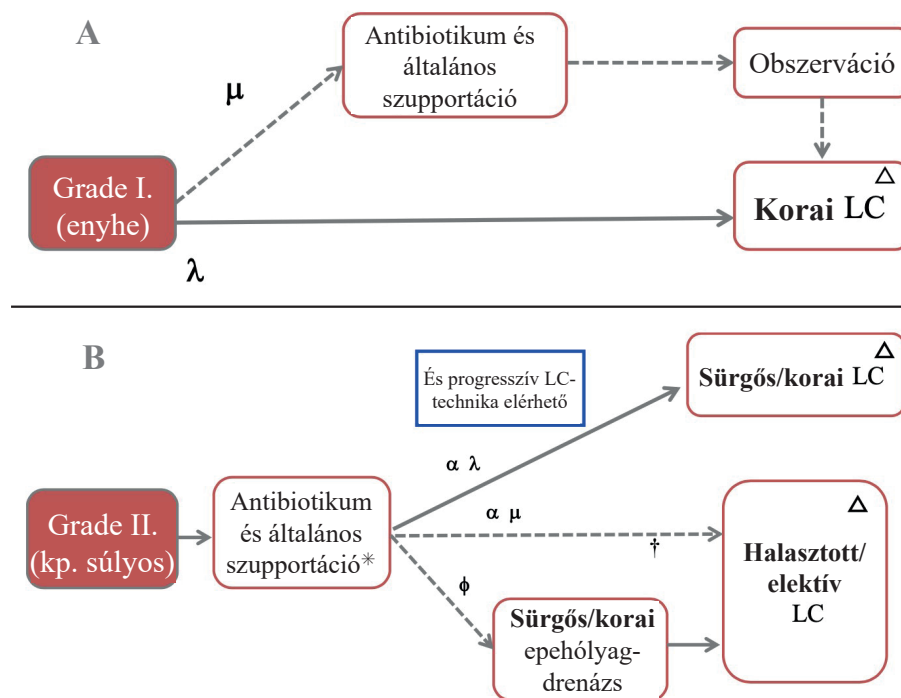
A heveny epehólyag-gyulladás kezelési elvei magukban foglalják a diagnózis megállapítását, az eset súlyosságának és a beteg általános állapotának felmérését és moni-

torozását, valamint ezzel párhuzamosan az állapot stabilizálását, antibiotikus és analgetikus kezelés bevezetését, és a műtéti megoldás vagy az epehólyagdrenázs időzítésének meghatározását [10, 54].

Az ellátás az akut cholangitishez hasonlóan a beteg vitális paramétereinek ellenőrzésével indul, szükség esetén légzés- és keringéstámogatással. Itt is részletes fizikális vizsgálat, vérvétel és képalkotó vizsgálatok, illetve konzíliumok (például sebészi) szükségesek. A diagnosztikus kritériumrendszert követve állítható fel a diagnózis. A beteg általános állapotát (az ASA-pontszám és/vagy a CCI alapján), továbbá az eset súlyosságát is meg kell állapítani, melyek a kezelés módját is meghatározzák [14, 15, 54].

32. ajánlás

Mielőbb megkezdett megfelelő volumenű folyadékpótlás, az elektrolit-háztartás korrekciója, antibiotikum és analgetikum adása és a nulldiéta képezi a kezelés alapját (erős ajánlás, alacsony minőségű evidencia)



2. ábra A Grade I. (A) és Grade II. (B) akut cholecystitis terápiájának folyamatábrája [55]

- A)
- λ = CCI \leq 5 és/vagy ASA \leq II – kis kockázat
 - μ = CCI \geq 6 és/vagy ASA \geq III – nem kis kockázat
 - Δ = súlyos műtéti nehézségek esetén konverzió végzendő
- B)
- α = sikeres antibiotikumkezelés és általános szupportáció
 - Φ = az antibiotikum és általános szupportáció ellenére nem javuló gyulladás
 - λ = CCI \leq 5 és/vagy ASA \leq II – kis kockázat
 - μ = CCI \geq 6 és/vagy ASA \geq III – nagy kockázat
 - * = hemokultúra vétele megfontolandó az antibiotikumkezelés megkezdése előtt
 - \dagger = az epehólyagdrenázs során epetenyésztés végzése szükséges
 - Δ = súlyos műtéti nehézségek esetén konverzió végzendő

ASA = Amerikai Aneszteziológiai Társaság pontrendszere; CCI = Charlson-féle komorbiditási index; LC = laparoszkópos cholecystectomy

Infúziós folyadék- és elektrolitpótlást, antibiotikumot és szükség esetén analgetikumokat adunk. A vérnyomást, a pulzust és a vizeletmennyiséget ellenőrizni/monitorozni kell. Súlyos esetekben légzés- és keringéstámogatásra is szükség lehet. Nulldiétát javasolt elrendelni az intervenció (műtét vagy epehólyagdrenázs) eldöntéséig, illetve a panaszok enyhüléséig.

A beteget állapotának függvényében olyan intézetbe kell szállítani, ahol mind az intenzív ellátás, mind a műtét, mind az epehólyagdrenázs lehetőségei adottak és folyamatosan elérhetők.

33. ajánlás

Az alkalmazandó kezelést a cholecystitis súlyossága, a beteg általános állapota és a társbetegségek határozzák meg (gyenge ajánlás, alacsony minőségű evidencia) (2. és 3. ábra) [55]

Grade I. (enyhe) cholecystitis: ideális esetben mielőbbi laparoszkópos cholecystectomiát kell végezni, ha a CCI- és az ASA-pontszámok alapján a beteg alkalmas a műtetre. Ha nem alkalmas, akkor először konzervatív kezelést kell indítani, és az akut gyulladás rendeződése után hasztott műtét javasolt.

Grade II. (közepesúlyos) cholecystitis: ideális esetben korai laparoszkópos cholecystectomiát kell végezni, ha a CCI- és az ASA-pontszámok alapján a beteg alkalmas a műtetre, és adottak a sebészeti feltételek. A technikai nehézség miatt tapasztalt sebész végezze a műtétet. Ha a beteg a műtetre nem alkalmas, konzervatív kezelést kell indítani és az epehólyagdrenázst megfontolni/alkalmazni.

Grade III. (súlyos) cholecystitis: meg kell határozni a szervi elégtelenség mértékét, illetve szervtámogatással kell megkísérelni normalizálni azt. Antibiotikumkezelést

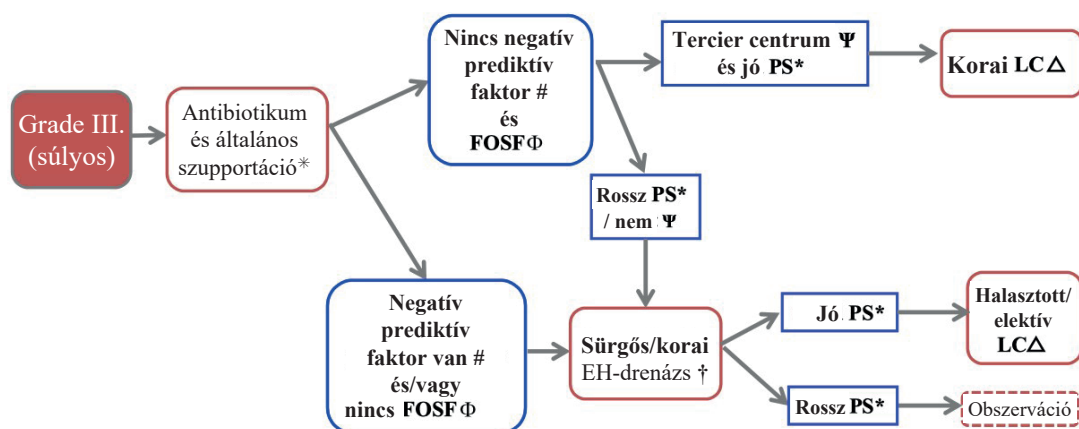
kell indítani. Monitorozni kell a klinikai paramétereket (különösen figyelve a keringési vagy a veseműködési zavarok rendeződését a kezelés hatására), valamint a CCI- vagy ASA-pontszámokat. Ha a beteg műtetre alkalmas, a korai laparoszkópos colecystectomiát nagy tapasztalattal rendelkező sebész végezze olyan körülmények között, amelyek lehetővé teszik az intenzív terápiás kezelést. Ha a beteg műtetre nem alkalmas, konzervatív kezelést kell indítani, beleértve a komplex szervtámogatást is. Ha a gyulladás nem kontrollálható, korai epehólyagdrenázs jön szóba.

Szervi elégtelenségen a cardiovascularis, neurológiai, légzőszervi, vese-, máj- és hematológiai funkciózavarokat értjük (lásd: súlyossági kritériumok). Multivarianciaelemzések alapján a TG18 a neurológiai és légzőszervi diszfunkciókat, valamint a sárgaságot (sebi ≥ 2 mg/dl/ $34,2 \mu\text{mol/l}$) negatív prediktív tényezőknek tekinti, mivel a műtéti mortalitást kifejezetten emelik, míg a cardiovascularis diszfunkciót és a veseelégtelenséget „kedvező szervi elégtelenség”-nek tartja, mivel intenzív kezeléssel ezek sokszor javíthatók, rendezhetők.

A Grade I. és II. súlyosságú esetekben a $\text{CCI} \geq 6$ és az $\text{ASA} \geq 3$ pontszám jelenti a fokozott műtéti rizikót. A Grade III. súlyosságú esetekben a neurológiai és a légzési diszfunkció, valamint a sárgaság (sebi ≥ 2 mg/dl/ $34,2 \mu\text{mol/l}$) negatív prediktív tényezők. A $\text{CCI} \geq 4$ és az $\text{ASA} \geq 3$ pontszámok jelentik a fokozott műtéti kockázatot.

Az antibiotikumkezelés alapjai

Az akut cholecystitis esetében alkalmazott antibiotikumkezelés alapelvei megegyeznek az akut cholangitisével, az 1.3.2. alfejezetben megtalálhatók, beleértve a leggya-



3. ábra A Grade III. akut cholecystitis terápiájának folyamatábrája [55]

* = hemokultúra vétele megfontolandó az antibiotikumkezelés megkezdése előtt

= negatív prediktív tényezők: sárgaság, neurológiai és respiratorikus diszfunkció

Φ = FOSF (favourable organ system failure = kedvező szervi elégtelenség) = cardiovascularis vagy veseelégtelenség, mely gyorsan reagál a kezelésre

EH = epehólyag; LC = laparoszkópos cholecystectomia; PS = performance status

★ = $\text{CCI} \geq 4$ és/vagy $\text{ASA} \geq 3$ jelentik a nagy kockázatot

Ψ = tercier centrum = ahol intenzív terápiás és progresszív laparoszkópos sebészeti ellátás rendelkezésre áll

Δ = súlyos műtéti nehézségek esetén konverzió javasolt

† = epemintavétel epehólyagdrenázskor

korábbi kórokozókat és a különböző súlyosságú fertőzésekre javasolt antibiotikumokat is, továbbá a kezelés javasolt időtartamát a Grade III. (súlyos) cholecystitis esetében. Grade I. és II. (enyhe és közép súlyos) akut cholecystitis esetén cholecystectomy után 24 órával a kezelés leállítható, ha azonban epehólyag-perforáció, emphysematosus cholecystitis vagy epehólyag-necrosis észlelhető a műtét alatt, akkor további 4–7 nap antibiotikumkezelés indokolt.

A kezelés lépései

- 1) Enyhe (Grade I.) esetekben korai laparoszkópos cholecystectomy javasolt (a panaszok kezdetétől számított 1 héten [még inkább 72 órán] belül).
- 2) Ha enyhe (Grade I.) esetben konzervatív terápiát indítottunk, de 24 órán belül nincs terápiás válasz, akkor jó általános állapotú betegeknél 7 napon belül a cholecystectomyt vagy az epehólyagdrenázst kell megfontolni.
- 3) Közép súlyos (Grade II.) esetekben, ha a beteg általános állapota jó, és laparoszkópos technika rendelkezésre áll, mielőbbi cholecystectomy javasolt. Ha a beteg állapota rossz, sürgős/korai epehólyagdrenázs, majd a későbbi állapottól függően halasztott műtét választható.
- 4) Súlyos (Grade III.) cholecystitisszel, nagy sebészi kockázatú betegek esetén sürgősségi/korai epehólyagdrenázs jön szóba. Azokban a ritka esetekben, amikor nincs negatív prediktív faktor, vagy uralható szervi elégtelenség áll fenn, és a beteg állapota jó, tercier centrumban laparoszkópos cholecystectomy is választható.
- 5) Közép súlyos (Grade II.) és súlyos (Grade III.) esetekben hemokultúra vagy epeminta vagy mindkettő levétele javasolt.
- 6) Ha a sürgős műtét vagy az epehólyagdrenázs feltételei és az intenzív terápiás ellátás lehetősége nem adott, a beteget át kell szállítani egy magasabb szintű centrumba.

2.3.2. Sebészi javallatok

34. ajánlás

Akut köves epehólyag-gyulladás esetében az első választandó kezelés a laparoszkópos cholecystectomy (erős ajánlás, magas minőségű evidencia)

35. ajánlás

A laparoszkópos cholecystectomy kerülendő septicus sokk és abszolút aneszteziológiai ellenjavallat esetében (erős ajánlás, magas minőségű evidencia)

A laparoszkópos cholecystectomy az epehólyagkő-eltávolítás standard módszere. Az előrehaladott gyulladás, a gangraenás vagy emphysemás epehólyag növelheti az intraoperatív epeúti sérülés veszélyét laparoszkópia esetében, ilyenkor nyitott műtét ajánlható [56]. Mindezek

ellenére a rendelkezésre álló bizonyítékok összességében a laparoszkópos módszer mellett szólnak. Az így végzett műtétek esetében ritkább a szövődmény, és rövidebb a beteg kórházi tartózkodása [57].

36. ajánlás

Korai laparoszkópos cholecystectomy ajánlott megfelelő tapasztalattal rendelkező sebész rendelkezésre állása esetén, a lehető legkorábban, a panaszok fennállásától számított 10 napon belül, illetve a hospitalizáció kezdetétől számított 7 napon belül (erős ajánlás, közepes minőségű evidencia)

37. ajánlás

Halasztott (vagy „à froid” stádiumú) laparoszkópos cholecystectomy javasolható 6 héttel a panaszok lezajlását követően, amennyiben korai műtetre nem volt lehetőség (gyenge ajánlás, alacsony minőségű evidencia)

Egy 2020. évi nemzetközi ajánlásban végzett irodalomkutatás során 15 közleményben leírt, 1240 beteg esetében végzett korai, halasztott, illetve közép idős műtétek eredményeit hasonlították össze. Összességében a mortalitás, illetve a konverzió tekintetében nem volt szignifikáns különbség a vizsgált csoportokban [19]. Egy nagy esetszámú randomizált vizsgálatban azonban szignifikánsan kisebb volt a morbiditás a korai műtétek esetében [55]. A hospitalizált napok száma, a munkába való visszatérésig eltelt napok száma szintén kisebb volt korai műtét után. Tekintettel arra, hogy ezen vizsgálatokban vakcsoport nem képezhető, az elérhető evidenciák minősége alacsonyabb, a részrehajlás esélye jelentős. A közlemény szerzői megjegyzik, hogy a korai műtét komplexitása igen jelentős lehet, és amennyiben nem áll rendelkezésre kellő sebészi jártasság, úgy centrumba való irányítás javasolt [19].

38. ajánlás

Laparoszkópos cholecystectomy javasolható cirrhosisban, idős betegcsoport esetében vagy terhesség esetében is (gyenge ajánlás, gyenge evidencia)

A laparoszkópos módszer biztonságosan alkalmazható cirrhosisban is. Tekintettel arra, hogy ilyen komorbiditás esetében a posztoperatív vérzés és az egyéb szövődmények aránya nagyobb, elektív laparoszkópos cholecystectomy elsősorban Child-Pugh A- és B-stádiumú betegeknél ajánlott, C-stádiumú betegségben a módszer előnyei nem világosak [58]. 80 év feletti betegek esetében ugyancsak javasolt a laparoszkópia. Ezen betegcsoport várható funkcionális rezervkapacitásait figyelembe véve a minimálisan invazív technika alkalmazandó [59]. Terhesség során a második trimeszterben végezhető a legbiztonságosabban a laparoszkópos cholecystectomy. Az első trimeszterben a vetélés esélye nagy, a harmadik trimeszterben pedig az uterus méretéből fakadó téraránytalanosság technikai nehézségekhez vezethet [60, 61].

39. ajánlás

Technikailag nehéz helyzetben, amikor az anatómiai képletek azonosítása kétséges, nyitott vagy laparoszko­pos subtotalis cholecystectomy javasolható, a iatrogén epeúti vagy érsérülés elkerülésére (erős ajánlás, közepes minőségű evidencia)

40. ajánlás

Súlyos gyulladás, összenövés, vérzés vagy epeúti sérülés gyanúja esetén konverzió javasolt (erős ajánlás, közepes minőségű evidencia)

Ha a „critical view of safety” az előrehaladott gyulladás miatt nem hozható létre, a subtotalis cholecystectomy ajánlható, mellyel a nem komplikált cholecystectomiához hasonló kis morbiditási arány érhető el [62]. Habár a módszer alkalmazásával az epeúti vagy érsérülés veszélye kisebb, a visszahagyott epehólyagcsontok nehezebb gyógyulása esetén a posztoperatív epecsorgás esélye nő [63].

2.3.3. A drenázs típusai

2.3.3.1. PTGBD

Amennyiben a cholecystitis standard kezelésének számító laparoszko­pos cholecystectomy valamely okból nem végezhető el, úgy szükségessé válhat a hagyományos belgyógyászati kezelésen kívül az epehólyag endoszkópos vagy percutan drenázsa [64].

41. ajánlás

Az akut cholecystitis középsúlyos és súlyos formájában, nagy műtéti kockázat esetén a széles körű elérhetősége miatt epehólyag-dekompresszióra percutan transhepaticus epehólyagdrenázs javasolt (PTGBD) (erős ajánlás, közepes minőségű evidencia)

A PTGBD során képpalkotó (ultrahangvizsgálat, CT vagy fluoroszkópia) vezérlése mellett a bőrön keresztül drenázkatót vezetünk az epehólyagba, biztosítva ezáltal az epehólyag dekompresszióját [29]. A PTGBD viszonylag egyszerű, akár betegágy mellett is elvégezhető, szövődmenyrátája kicsi (4,8%) [65]. Lehetséges szövődmenyei: a drenázkató kimo­z­dulása, epecsorgás, biloma, vérzés, cholangitis, peritonitis, pneumothorax, bélperforáció, sepsis. Számos tanulmány szerint kevésbé invazív és kevesebb nemkívánatos eseménnyel jár, összehasonlítva a cholecystectomiával. Önmagában vagy cholecystectomy előtti áthidaló terápiaként is alkalmazzák [66]. Megjegyzendő, hogy súlyos (Grade III.) cholecystitis esetén az eljárás nagyobb mortalitással, nagyobb ismételt hospitalizációs rátával és hosszabb kórházi ápolási idővel társul [67].

Az epehólyag percutan drenázsa katéter tartós behelyezése nélkül, egyszeri vagy megismételt tűaspirációval is lehetséges (percutan transhepaticus epehólyag-aspiráció – PTGBA), mely kombinálható az epehólyag sóoldatos öblítésével is. Háromnapos klinikai sikeressége jobbnak bizonyult, összevetve a PTGBD-vel vagy az

ETGBD-vel [65], amellett hogy lényegesen kisebb volt a szövődmenyrátája. Az eljárás továbbá olcsó, egyszerűen kivitelezhető, jelenleg azonban korlátozott számú tanulmány áll rendelkezésre a témakörben.

A PTGBD-nek abszolút ellenjavallata nincs. Amennyiben véralvadási zavarok vagy antiaggregáns, antikoaguláns terápia mellett szükséges a dekompresszió, a PTGD elvégezhető acetilszalicilsav felfüggesztése nélkül, nagy thromboemboliás kockázat esetén, ugyanakkor klopido­grél adását a beavatkozás előtt 5 nappal javasolt felfüggeszteni [30]. Antikoaguláns terápia esetén a beavatkozás elvégezhető 1,5 alatti INR-érték és K-vitamin-antagonista, illetve NOAC-terápia kis molekulatömegű heparin helyettesítése mellett [30]. Antikoaguláns és antiaggregáns kombinált terápia esetén PTGD elvégzése nem javasolt. Ez esetben az ETGBD előnyös lehet, ha elérhető.

2.3.3.2. Endoszkópos transpapillaris epehólyagdrenázs

Az ERCP során végzett endoszkópos transpapillaris epehólyagdrenázsnak (ETGBD) két formája van: az epehólyagba nasobiliaris drén vezetése (endoszkópos nasobiliaris epehólyagdrenázs = ENGBD), illetve az epehólyagba behelyezett dupla 'pigtail' végű plasztik sztent(ek), mely(ek) a duodenumba lóg(nak) ki (endoszkópos epehólyag-sztentelés = EGBS).

42. ajánlás

Az endoszkópos transpapillaris epehólyagdrenázs (ETGBD) a PTGBD lehetséges alternatívája nagy forgalmú centrumokban, tapasztalt szakemberek által elvégezve (erős ajánlás, közepes minőségű evidencia)

43. ajánlás

Mind az ENGBD, mind az EGBS használható az endoszkópos epehólyagdrenázs során az endoszkópos szakember döntése alapján (erős ajánlás, közepes minőségű evidencia)

Az epehólyagdrenázs előfeltétele az ERCP kapcsán a ductus cysticus szelektív kanülálása és a vezetődórnak az epehólyag lumenébe történő bejuttatása. A ductus cysticus szelektív kanülálásához gyakran lehet szükség hajlított végű vezetődórra, de ezt követően a vezetődórnak a kanyargós vezetéken át az epehólyagba juttatása is kihívást jelenthet még gyakorlott ERCP-vizsgáló számára is. Ehhez a manőverhez hajlékony végű kanül a legalkalmasabb. Ha a vezetődórt már az epehólyagban van, akkor a kettős 'pigtail' végű sztent vagy a nasobiliaris drén behelyezése a szokványos sztentbehelyezési technikával rendszerint egyszerű. A lezárt cysticus vezeték felkereshető kolangioszkóp („SpyGlass”) segítségével is [68].

Sphincterotomiára nincs feltétlenül szükség, de rendszerint sor kerül rá, ha egyúttal epeúti kövesség is fennáll, kolangioszkópiát kell végezni, vagy az epeútba is sztent behelyezése válik szükségessé. A vezetődóron 5 Fr-es vagy 8,5 Fr-es „pigtail” nasobiliaris drént vagy 5–10 Fr-es 12 cm hosszú, mind az epehólyagban, mind a duode-

numban feltekeredő végű (dupla 'pigtail') sztentet vezetünk az epehólyagba. Újabb adatok szólnak amellett, hogy a párhuzamosan, egymás mellé az epehólyagba behelyezett két darab 7 Fr átmérőjű 'pigtail' sztent hosszú távon hatékonyabb az egy sztentnél [69].

Az ETGBD összesített technikai sikeressége 83% [70], ami alatta marad a percutan és az endoszkópos ultrahangvezérelt módszernek is (0,001); ezt a ductus cysticus kanülálásának nehézsége magyarázza. A klinikai sikeresség (a tünetek megszűnése, a gyulladás megszüntése) vonatkozásában ugyanez a metaanalízis 88,1%-nak találta azt a transpapillaris módszerrel, ami nem különbözött a percutan módszer eredményétől ($P = 0,59$), de alatta maradt az endoszkópos ultrahangvezérelt technikának (96,7%, $p = 0,001$). Bár a nasobiliaris drénnel történő drenázs klinikai sikeressége elmarad a kettős 'pigtail' sztent behelyezésével elérhetőtől, némely szerzők mégis a nasobiliaris drént részesítik előnyben, mert lehetővé teszi, hogy óvatos fiziológiás sóval történő irrigálással a cysticus vezeték törmelék általi eltömeszelődése elkerülhető legyen. A gyulladás megoldódásával aztán vagy sztentre cserélhető a nasobiliaris drén, vagy optimális esetben elvégezhetővé válik a cholecystectomy.

A leggyakoribb korai szövődmények a postpapillotomiás vérzés, a cysticus vezeték sérülése, perforációja, ami epecsorgáshoz vezet, a post-ERCP-pancreatitis, valamint a sztent vándorlása, illetve rossz működése. Az adverz események összesen körülbelül 10%-ban fordulnak elő, a leggyakrabban magához az ERCP-hez köthető post-ERCP-pancreatitis (5,1%). A késői szövődmények közül a leggyakoribb a sztentmigráció. A sztent vándorlása, elzáródása 2–12%-ban fordul elő, és másodlagos cholangitishez, cholecystitishez, májtályoghoz vezethet.

A behelyezett sztentek átlagosan 760 napig maradnak átjárhatók; a betegek 80%-ában egy év alatt semmilyen klinikai tünet nem lépett fel, így a „wait and see” várakozó álláspont elfogadható stratégia [71], amennyiben a beteg időközben nem válik alkalmassá a definitív kezelés, a cholecystectomy elvégzésére.

Az EUH-BD-hez képest a transpapillaris endoszkópos drenázs esetén a visszatérő cholangitis vagy cholecystitis aránya szignifikánsan nagyobb (12,4% vs. 3,2%, HR: 3,01, 95% CI 1,73–12,9; $p = 0,04$).

Az endoszkópos ultrahangvezérelt technikával és a percutan technikával összevetve a transpapillaris epehólyagdrenáznál kell a legkisebb arányban számítani ismételt beavatkozás szükségességére (1,20 vs. 1,81 vs. 2,99), nem tervezett kórházi felvételre (1,47 vs. 1,58 vs. 2,94), illetve mortalitásra (1,29 vs. 2,62 vs. 2,09) [72].

Összevetve az endoszkópos ultrahangvezérelt technikával, a transpapillaris módszer kevésbé költséges, másrészt megőrzi az eredeti anatómiai viszonyokat, ami a későbbi sebészi megoldásnál szempont lehet, mert nincs a műtét során zárandó enterális sipoly.

Amennyiben epekövességről is szó van a gyulladás mellett, akkor a transpapillaris módszer alkalmazása egyúttal dekomprimálja is az epehólyagot. Abban az esetben

is alkalmazható, ha a beteg antikoagulált vagy vérlemezkeaggregáció-gátlót szed, mert a sphincterotomia mellőzhető [73].

Azon, cirrhosisban szenvedő cholecystitis betegekben, akik májtranszplantációra várnak, és a laparoszkópos cholecystectomy nem végezhető el, a transpapillaris drenázs a legalkalmasabb technika, mivel megőrzi az anatómiai viszonyokat, és nem jár enterális sipoly kialakításával. Ascites, kövekkel telt epehólyag, kontrahált epehólyag esetén is alkalmasabb, mint az endoszkópos ultrahangvezérelt módszer.

2.3.3.3. EUH-GBD

44. ajánlás

Nagy műtéti rizikójú betegeknek akut cholecystitis esetén, ahol elérhető endoszkópos ultrahangvezérelt epehólyagdrenázs (EUH-GBD) javasolható a percutan drenázzsal (PTGBD) és az endoszkópos transpapillaris epehólyagdrenázzsal (ETGBD) szemben (erős ajánlás, magas minőségű evidencia)

Akut cholecystitis esetén cholecystectomyra nem alkalmas betegeknél az EUH-GBD, a PTGBD és az ETGBD eredményességét összehasonlító vizsgálatokban az EUH-GBD klinikai sikeressége nagyobb volt, valamint kevesebb volt a szövődmények száma és a reintervenció szükségessége [32, 70, 72, 74]. Így több eljárás rendelkezésre állásakor az EUH-GBD vizsgálat végzése előnyben részesítendő. Az EUH-GBD a későbbiek során nem befolyásolja a cholecystectomy sikerességét, a konverziós rátát és a szövődmények számát a PTGBD-hez képest. Manapság a lument összetartó fémsztenttel (LAMS) végzett EUH-GBD terjedt el, amely műtetre tartósnak nem alkalmas beteg esetében végleges megoldást jelenthet. Az EUH-GBD mint második intervenció nagy technikai (90%) és klinikai (96%) sikerrátával és kis (0%) szövődményráttával ugyancsak végleges megoldást jelenthet az akut PTGBD-re kerülő betegeknél a percutan drenázs internalizálására és a visszatérő cholecystitis megszüntetésére műtetre nem alkalmas betegeknél. Az EUH-GBD során behelyezett LAMS-on keresztül az epekövek nagy része (56%) spontán távozik az epehólyagból. A LAMS-on keresztül végzett kolecisztopia során az epehólyagba vezetett gasztroszkóppal Dormia kosár, háló, lithotripsia alkalmazásával a maradék kövek is eltávolíthatók [75]. Az EUH-GBD abszolút ellenjavallata az epehólyag-perforáció, az emphysemás és gangraenás cholecystitis, mivel itt az epehólyagfal integritása károsodott- és nagy a iatrogén perforáció veszélye. További kontraindikáció, ha nem sikerült EUH során jól ábrázolni az anatómiai viszonyokat, ha nagyobb ér látható a szűrési útvonalban, és ha az epehólyag 1 cm-nél távolabb van a gastrointestinalis tractus lumenétől. A coagulopathia a beavatkozás előtt rendezendő [75]. Tovább csökkenthetők az EUH-GBD szövődményei (elsősorban az epecsorgás és az epés peritonitis), ha a beavatkozást elektroauterrel kombinált LAMS alkalmazásával végezzük, mely lehetővé teszi az egy lépésben történő

ultrahangvezérelt punkciót és a LAMS behelyezését a drenázs biztosítására. Ezzel az eljárással egy multicentrikus vizsgálat alapján az EUH-GBD 98,7%-os technikai és 95,9%-os klinikai sikerráta mellett végezhető, mindössze 1,3%-os perforáció, illetve vérzéses szövődményi arány mellett [76].

45. ajánlás

EUH-GBD javasolható végső megoldásként inoperábilis, distalis, malignus epeúti szűkület okozta cholangitisben, ha az ERCP és az EUH-BD sikertelen, és a cysticus vezeték átjárható (gyenge ajánlás, alacsony minőségű evidencia)

Kevés adat áll rendelkezésre az EUH-GBD hatékonyságáról distalis, malignus epeúti szűkületben. Az öntáguló fémsztent (SEMS) behelyezésével végzett EUH-GBD technikai és klinikai sikeressége 100%, illetve 92%, a szövődmények előfordulása 17% volt inoperábilis, distalis, malignus epeúti szűkületben sikertelen ERCP-t és EUH-BD-t követően [77]. Első beavatkozásként LAMS alkalmazásával az EUH-GBD technikai és klinikai sikeressége 100%, illetve 78%, a szövődmények előfordulása 0% volt [78]. Mindezek alapján EUH-GBD javasolható végső megoldásként inoperábilis, distalis, malignus epeúti szűkület okozta cholangitisben, ha az ERCP és az EUH-BD sikertelen. A vizsgálat alkalmazása előtt a cysticus vezeték átjárhatóságát ellenőrizni kell.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: C. L., Gy. T., H. I., M. L., I. D., Sz. Z., D. Zs., P. Z., N. A., Sz. Á., V. Á. végezte az irodalomkutatást és a kézirat megírását. A munka koncepciója és megszervezése C. L.-hez kötődik. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20: 24–34.
- [2] Illés D, Urbán E, Lázár A, et al. Changes in antibiotic resistance in cholangitis. Our clinical experience. [Az antibiotikumrezisztencia változása cholangitisben. Klinikai tapasztalataink.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 1437–1442. [Hungarian]
- [3] Kiriya S, Kozaka K, Takada T, et al. Tokyo guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018; 25: 17–30.
- [4] Xantus G, Peczelák P, Hegyi K, et al. Bedside ultrasound in adult primary care. [Ágy melletti ultrahangvizsgálat az alapellátásban.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 2067–2071. [Hungarian]
- [5] Kiriya S, Takada T, Hwang TL, et al. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017; 24: 329–337.
- [6] Sun G, Han L, Yang Y, Linghu E, et al. Comparison of two editions of Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014; 21: 113–119.
- [7] Schneider J, Hapfelmeier A, Thöres S, et al. Mortality risk for acute cholangitis (MAC): a risk prediction model for in-hospital mortality in patients with acute cholangitis. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16: 15.
- [8] Hamano K, Noguchi O, Matsumoto Y, et al. Usefulness of procalcitonin for severity assessment in patients with acute cholangitis. *Clin Lab.* 2013; 59: 177–183.
- [9] Shinya S, Sasaki T, Yamashita Y, et al. Procalcitonin as a useful biomarker for determining the need to perform emergency biliary drainage in cases of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014; 21: 777–785.
- [10] Miura F, Okamoto K, Takada T, et al. Tokyo guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018; 25: 31–40.
- [11] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021; 47: 1181–1247.
- [12] Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018; 25: 3–16.
- [13] Miura F, Takada T, Strasberg SM, et al. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20: 47–54.
- [14] American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System 2020. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system> [accessed: 18 February 2023].
- [15] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40: 373–383.
- [16] Mayumi T, Okamoto K, Takada T et al. Tokyo guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018; 25: 96–100.
- [17] Weber A, Schneider J, Wagenpfeil S, et al. Spectrum of pathogens in acute cholangitis in patients with and without biliary endoprosthesis. *J Infect.* 2013; 67: 111–121.
- [18] Salvador VB, Lozada MC, Consunji RJ. Microbiology and antibiotic susceptibility of organisms in bile cultures from patients with and without cholangitis at an Asian Academic Medical Center. *Surg Infect.* 2011; 12: 105–111.
- [19] Pisano M, Allievi N, Gurusamy K, et al. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2020; 15: 61.
- [20] Gomi H, Takada T, Hwang TL, et al. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017; 24: 310–318.
- [21] Péterfi Z. Antibiotics against the multiresistant bacteria. [Antibiotikumhasználat a multirezisztens baktériumok elleni küzdelemben.] *Orvostovábbképző Szle.* 2019; 26: 42–44. [Hungarian]
- [22] Mukai S, Itoi T, Baron TH, et al. Indications and techniques of biliary drainage for acute cholangitis in updated Tokyo guidelines 2018. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017; 24: 537–549.
- [23] Tinusz B, Szapáry L, Paládi B, et al. Short-course antibiotic treatment is not inferior to a long-course one in acute cholangitis: a systematic review. *Dig Dis Sci.* 2019; 64: 307–315.
- [24] Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline – updated October 2017. *Endoscopy* 2018; 50: 910–930.
- [25] Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2020; 52: 127–149.

- [26] Manes G, Paspatis G, Aabakken L, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2019; 51: 472–491.
- [27] Di Giorgio P, Manes G, Grimaldi E, et al. Endoscopic plastic stenting for bile duct stones: stent changing on demand or every 3 months. A prospective comparison study. *Endoscopy* 2013; 45: 1014–1017.
- [28] Takada T, Hanyu F, Kobayashi S, et al. Percutaneous transhepatic cholangial drainage: direct approach under fluoroscopic control. *J Surg Oncol*. 1976; 8: 83–97.
- [29] Saad WE, Wallace MJ, Wojak JC, et al. Quality improvement guidelines for percutaneous transhepatic cholangiography, biliary drainage, and percutaneous cholecystostomy. *J Vasc Interv Radiol*. 2010; 21: 789–795.
- [30] Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol*. 2012; 23: 727–736.
- [31] Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al. Severe bleeding after percutaneous transhepatic drainage of the biliary system: effect of antithrombotic agents-analysis of 34 606 cases from a Japanese nationwide administrative database. *Radiology* 2015; 274: 605–613.
- [32] Van der Merwe SW, van Wanrooij RL, Bronswijk M, et al. Therapeutic endoscopic ultrasound: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2022; 54: 185–205.
- [33] Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017; 85: 904–9014.
- [34] Sportes A, Camus M, Greget M, et al. Endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy *versus* percutaneous transhepatic drainage for malignant biliary obstruction after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a retrospective expertise-based study from two centers. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017; 10: 483–493.
- [35] Paik WH, Lee TH, Park DH, et al. EUS-guided biliary drainage *versus* ERCP for the primary palliation of malignant biliary obstruction. A multicenter randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113: 987–997. Erratum: *Am J Gastroenterol*. 2018; 113: 1566.
- [36] Park JK, Woo YS, Noh DH, et al. Efficacy of EUS-guided and ERCP-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction: prospective randomized controlled study. *Gastrointest Endosc*. 2018; 88: 277–282.
- [37] Moryoussef F, Sportes A, Leblanc S, et al. Is EUS-guided drainage a suitable alternative technique in case of proximal biliary obstruction? *Therap Adv Gastroenterol*. 2017; 10: 537–544.
- [38] Vanella G, Bronswijk M, Maleux G, et al. EUS-guided intrahepatic biliary drainage: a large retrospective series and subgroup comparison between percutaneous drainage in hilar stenoses or postsurgical anatomy. *Endosc Int Open*. 2020; 8: E1782–E1794.
- [39] Kongkam P, Orprayoon T, Boonmee C, et al. ERCP plus endoscopic ultrasound-guided biliary drainage *versus* percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant hilar biliary obstruction: a multicenter observational open-label study. *Endoscopy* 2021; 53: 55–62.
- [40] Bill JG, Ryou M, Hathorn KE, et al. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage in benign biliary pathology with normal foregut anatomy: a multicenter study. *Surg Endosc*. 2022; 36: 1362–1368.
- [41] Nennstiel S, Weber A, Frick G, et al. Drainage-related complications in percutaneous transhepatic biliary drainage: an analysis over 10 years. *J Clin Gastroenterol*. 2015; 49: 764–770.
- [42] Buxbaum JL, Buitrago C, Lee A, et al. ASGE guideline on the management of cholangitis. *Gastrointest Endosc*. 2021; 94: 207–221.e14.
- [43] Iqbal U, Khara HS, Hu Y, et al. Emergent *versus* urgent ERCP in acute cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2020; 91: 753–760.e4.
- [44] Tan M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Laursen SB. Association between early ERCP and mortality in patients with acute cholangitis. *Gastrointest Endosc*. 2018; 87: 185–192.
- [45] Mulki R, Shah R, Qayed E. Early *vs* late endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with acute cholangitis: a nationwide analysis. *World J Gastrointest Endosc*. 2019; 11: 41–53.
- [46] Karvellas CJ, Abalde JG, Zepeda-Gomez S, et al. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 44: 755–766.
- [47] Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018; 25: 41–54.
- [48] Kiewiet JJ, Leeuwenburgh MM, Bipat S, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of imaging in acute cholecystitis. *Radiology* 2012; 264: 708–720.
- [49] Fuks D, Mouly C, Robert B, et al. Acute cholecystitis: preoperative CT can help the surgeon consider conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Radiology* 2012; 263: 128–138.
- [50] Oh KY, Gilfeather M, Kennedy A, et al. Limited abdominal MRI in the evaluation of acute right upper quadrant pain. *Abdom Imaging*. 2003; 28: 643–651.
- [51] Yokoe M, Takada T, Hwang TL, et al. Validation of TG13 severity grading in acute cholecystitis: Japan–Taiwan collaborative study for acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017; 24: 338–345. Erratum: *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018; 25: 164.
- [52] Cheng WC, Chiu YC, Chuang CH, et al. Assessing clinical outcomes of patients with acute calculous cholecystitis in addition to the Tokyo grading: a retrospective study. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014; 30: 459–465.
- [53] Endo I, Takada T, Hwang TL, et al. Optimal treatment strategy for acute cholecystitis based on predictive factors: Japan–Taiwan multicenter cohort study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017; 24: 346–361. Erratum: *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017; 24: 492–493. Erratum: *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018; 25: 283–284.
- [54] Okamoto K, Suzuki K, Takada T, et al. Tokyo guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018; 25: 55–72. Erratum: *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019; 26: 534.
- [55] Gutt CN, Encke J, Königer J, et al. Acute cholecystitis: early *versus* delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg*. 2013; 258: 385–393.
- [56] Borzellino G, Sauerland S, Miniccozzi AM, et al. Laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis. A meta-analysis of results. *Surg Endosc*. 2008; 22: 8–15.
- [57] Cocolini F, Catena F, Pisano M, et al. Open *versus* laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2015; 18: 196–204. Erratum: *Int J Surg*. 2015; 24(Pt A): 107.
- [58] de Goede B, Klitsie PJ, Hagen SM, et al. Meta-analysis of laparoscopic *versus* open cholecystectomy for patients with liver cirrhosis and symptomatic cholelithiasis. *Br J Surg*. 2013; 100: 209–216.
- [59] Loozen CS, van Santvoort HC, van Duijvendijk P, et al. Laparoscopic cholecystectomy *versus* percutaneous catheter drainage for acute cholecystitis in high risk patients (CHOCOLATE): multicentre randomised clinical trial. *BMJ* 2018; 363: k3965.

- [60] Ball E, Waters N, Cooper N, et al. Evidence-based guideline on laparoscopy in pregnancy: commissioned by the British Society for Gynaecological Endoscopy (BSGE) endorsed by the Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (RCOG). *Facts Views Vis Obgyn.* 2019; 11: 5–25. Erratum: *Facts Views Vis Obgyn.* 2020; 11: 261.
- [61] Shigemi D, Aso S, Matsui H, et al. Safety of laparoscopic surgery for benign diseases during pregnancy. A nationwide retrospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019; 26: 501–506.
- [62] Elshaer M, Gravante G, Thomas K, et al. Subtotal cholecystectomy for “difficult gallbladders”: systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg.* 2015; 150: 159–168.
- [63] Sabour AF, Matsushima K, Love, BE, et al. Nationwide trends in the use of subtotal cholecystectomy for acute cholecystitis. *Surgery* 2020; 167: 569–574.
- [64] Mori Y, Itoi T, Baron TH, et al. Tokyo guidelines 2018: management strategies for gallbladder drainage in patients with acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018; 25: 87–95.
- [65] Itoi T, Takada T, Hwang TL, et al. Percutaneous and endoscopic gallbladder drainage for acute cholecystitis: international multicenter comparative study using propensity score-matched analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017; 24: 362–368.
- [66] Stanek A, Dohan A, Barkun J, et al. Percutaneous cholecystostomy: a simple bridge to surgery or an alternative option for the management of acute cholecystitis? *Am J Surg.* 2018; 216: 595–603.
- [67] Dimou FM, Adhikari D, Mehta HB, et al. Outcomes in older patients with grade III cholecystitis and cholecystostomy tube placement: a propensity score analysis. *J Am Coll Surg.* 2017; 224: 502–511.e1.
- [68] Barkay O, Bucksot L, Sherman S. Endoscopic transpapillary gallbladder drainage with the SpyGlass cholangiopancreatography system. *Gastrointest Endosc.* 2009; 70: 1039–1040.
- [69] Storm AC, Vargas EJ, Chin JY, et al. Transpapillary gallbladder stent placement for long-term therapy of acute cholecystitis. *Gastrointest Endosc.* 2021; 94: 742–748.e1.
- [70] Mohan BP, Khan SR, Trakroo S, et al. Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage, transpapillary drainage, or percutaneous drainage in high risk acute cholecystitis patients: a systematic review and comparative meta-analysis. *Endoscopy* 2020; 52: 96–106.
- [71] Lee TH, Park DH, Lee SS, et al. Outcomes of endoscopic transpapillary gallbladder stenting for symptomatic gallbladder diseases: a multicenter prospective follow-up study. *Endoscopy* 2011; 43: 702–708.
- [72] Podboy A, Yuan J, Stave CD, et al. Comparison of EUS-guided endoscopic transpapillary and percutaneous gallbladder drainage for acute cholecystitis: a systematic review with network meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2021; 93: 797–804.e1.
- [73] Sun X, Liu Y, Hu Q, et al. Endoscopic transpapillary gallbladder drainage for management of acute cholecystitis with coagulopathy. *J Int Med Res.* 2021; 49: 300060521996912.
- [74] Teoh AY, Kitano M, Itoi T, et al. Endosonography-guided gallbladder drainage *versus* percutaneous cholecystostomy in very high-risk surgical patients with acute cholecystitis: an international randomised multicentre controlled superiority trial (DRAC 1). *Gut* 2020; 69: 1085–1091.
- [75] Sobani ZA, Ling C, Rustagi T. Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage. *Dig Dis Sci.* 2021; 66: 2154–2161.
- [76] Dollhopf M, Larghi A, Will U, et al. EUS-guided gallbladder drainage in patients with acute cholecystitis and high surgical risk using an electrocautery-enhanced lumen-apposing metal stent device. *Gastrointest Endosc.* 2017; 86: 636–643.
- [77] Imai H, Kitano M, Omoto S, et al. EUS-guided gallbladder drainage for rescue treatment of malignant distal biliary obstruction after unsuccessful ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2016; 84: 147–151.
- [78] Chang JJ, Dong E, Kwok KK. Endoscopic ultrasound-guided transmural gallbladder drainage in malignant obstruction using a novel lumen-apposing stent: a case series (with video). *Endosc Int Open* 2019; 7: E655–E661.

(Czakó László dr.,
Szeged, Pf. 469, 6701
e-mail: czako.laszlo@med.u-szeged.hu)

„Ordo est anima rerum.”
(Rend a lelke mindennek.)