

# Akutní pankreatitida jako nežádoucí účinek farmakoterapie idiopatických střevních zánětů

MUDr. Ilona Vinklerová<sup>1</sup>, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>2. interní klinika Lékařské fakulty UP a Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>2</sup>Ústav farmakologie Lékařské fakulty UP a Fakultní nemocnice Olomouc

Léky indukovaná akutní pankreatitida patří mezi vzácné nežádoucí účinky léčiv na gastrointestinální trakt. Z publikovaných prací, i z našich vlastních pozorování, vyplývá, že u nemocných s idiopatickými střevními záněty je výskyt polékové akutní pankreatitidy vyšší než v ostatní populaci. Příčiny tohoto stavu však prozatím zůstávají neobjasněny. Z hlediska nemocných se zdá být nejrizikovější skupina žen středního věku trpících Crohnovou nemocí, zatímco z hlediska léčiv jsou rizikové především azathioprin a mesalazin. U jiných léků je riziko indukce AP podstatně nižší.

**Klíčová slova:** nežádoucí účinky léků, poléková akutní pankreatitida, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida.

## Acute pancreatitis as an adverse drug reaction in inflammatory bowel diseases

Drug-induced acute pancreatitis belongs to relatively rare gastrointestinal adverse drug reactions. Both published papers and our own results show higher incidence of drug-induced acute pancreatitis in patients suffering inflammatory bowel diseases than in general population. However, causes of this remain unknown. The most threatened patients seems to be females suffering Crohn's disease, the most dangerous drugs being azathioprine and mesalazine. The risk of other drugs is significantly lower.

**Key words:** adverse drug reactions, drug-induced acute pancreatitis, Crohn disease, ulcerative colitis.

Med. praxi 2011; 8(4): 168–171

### Polékové pankreatitidy

Poléková akutní pankreatitida (AP) je poměrně vzácný nežádoucí účinek léčiv na gastrointestinální trakt. Má obvykle mírný průběh a rychle ustupuje po vysazení léčiva, které ji vyvolalo (1, 2). Lehké případy léky indukované AP s minimální klinickou symptomatologií pravděpodobně někdy unikají diagnóze, a proto je zřejmě její výskyt podceňován (3).

Zhodnocení rizika jednotlivých léčiv z hlediska indukce polékové AP je velmi obtížné. Trivedi, a kol. (3) navrhl klasifikaci, která je založena na absolutním počtu známých případů: třída I je nejvíce riziková (více než 20 známých případů, alespoň jeden průkaz reexpozice), třída III nejméně (jakýkoliv známý případ indukce AP). Takové hodnocení samozřejmě nebere v úvahu velmi rozdílnou expozici populace jednotlivými léčivy, takže nemůže být použito ke kvantifikaci skutečného rizika pro konkrétní pacienty. I přesto je z něj zjevné vysoké zastoupení léků, používaných k léčbě idiopatických střevních zánětů.

Idiopatické střevní záněty (IBD) jsou onemocnění s relativně častými extraintestinálními projevy, ale pankreatitida mezi ně obvykle není zařazována. Je ale zřejmé, že výskyt AP je u nemocných s idiopatickými střevními záněty vyšší, než v ostatní populaci. Zdá se, že léky indukované poškození pankreatu má významný podíl na příčinách této komplikace. Odhaduje

se, že prevalence AP u nemocných s IBD je kolem 2%, avšak současně se toto číslo považuje za podhodnocené vzhledem k relativně častému klinicky „tichému“ průběhu poškození pankreatu u těchto nemocných (4).

Zajímavé údaje o výskytu AP u nemocných s idiopatickými střevními záněty přinesla švédská farmakoepidemiologická studie případů a kontrol (5), která analyzovala případy AP v populaci 2,2 mil. osob v období 8 let. Z 462 případů AP bylo 14 případů nemocných s IBD, adjustovaný poměr šancí (Odds Ratio – OR) byl 4,7, z toho u převažující skupiny (12 případů) neléčených IBD bylo OR dokonce 5,9. Pro současnou i anamnestickou expozici aminosalicyláty a prednisonem bylo OR 1,4, respektive 1,3. Z toho by vyplývalo vyšší riziko AP pro nemocné, kteří neužívají žádné léky, tento poznatek však byl pouze vedlejším zjištěním, rozbor jeho příčin není z publikovaných dat možný. Celkový počet případů IBD ve studii je však malý a podíl nemocných bez jakékoliv farmakoterapie neobvykle vysoký.

Nicméně i Barthet, a kol. (4) v diskuzi ke své (jinak ale metodologicky problematické) studii zdůrazňují, že IBD jsou spojeny s postupným úbytkem exokrinní funkce pankreatu a epizody mírné „idiopatické“ AP mohou být projevy tohoto poškození, které někdy může být mylně připsáno nežádoucím účinkům léků.

Také naše vlastní pozorování potvrzují vyšší výskyt AP u pacientů z Crohnovou chorobou. V souboru 170 případů AP u pacientů, hospitalizovaných ve FN Olomouc v letech 2006 a 2007 bylo celkem 9 (5,3 %) polékových. Z toho 4 případy byly u pacientů, léčených pro Crohnovu nemoc (3 po azathioprinu a 1 po mesalazinu).

### Crohnova nemoc

Etiologie akutní pankreatitidy u pacientů s Crohnovou chorobou byla zhodnocena ve studii publikované v roce 2005 (6). Mezi 48 pacienty, kteří byli sledováni na Mayo Clinic pro Crohnovu nemoc a prodělali v letech 1976–2001 akutní pankreatitidu, byl nežádoucí účinek farmakoterapie příčinou v 17 % případů, v naprosté většině při léčbě purinovými analogy – azathioprinem a 6-merkaptopurinem. Nejběžnější etiologie AP – biliární a ethylická, byly u nemocných s CD zaznamenány pouze ve 21 % a 15 %. Mezi ostatními příčinami dominovalo postižení tenkého střeva v těsné blízkosti pankreatu, komplikace ERCP a operačních výkonů a idiopatická pankreatitida.

Ve studii španělských autorů, která retrospektivně hodnotila výskyt AP u 5 073 pacientů s IBD během 14 let, byla poléková etiologie u pacientů s Crohnovou nemocí zjištěna dokonce v 65 % z celkových 64 případů akutní pankreatitidy. V naprosté většině šlo o nežádoucí účinek

azathioprinu, rizikovým faktorem bylo ženské pohlaví. Neobvykle vysoký byl výskyt idiopatické AP (21 %), biliární etiologie byla popsána pouze ve 12 % (7).

Ulcerózní kolitida

Incidence polékové AP u nemocných s ulcerózní kolitidou není přesně známa, pravděpodobně bude nižší, než u Crohnovy nemoci. Z dánské studie, která zahrnuje všechny nemocné s IBD během 16 let vyplývá, že incidence AP jakékoliv etiologie je u ulcerózní kolitidy asi poloviční ve srovnání s Crohnovou nemocí (8). Vzhledem k omezení gastrointestinálního postižení na tlusté střevo zde odpadá možnost přímé souvislosti s postiženým úsekem střeva, naopak je však možná souvislost se sklerotizující cholangitidou, jejíž výskyt je u ulcerózní kolitidy výrazně vyšší než u Crohnovy nemoci. Ve studii Inoueho, a kol. (9) byly během tří let mezi 22 pacienty s UC zaznamenány 3 případy (tedy 14 %) akutní pankreatitidy, z toho jeden případ autoři uzavřeli jako idiopatický, dva byly polékové etiologie – jednou po azathioprinu a jednou po mesalazinu.

Mesalazin a sulfasalazin

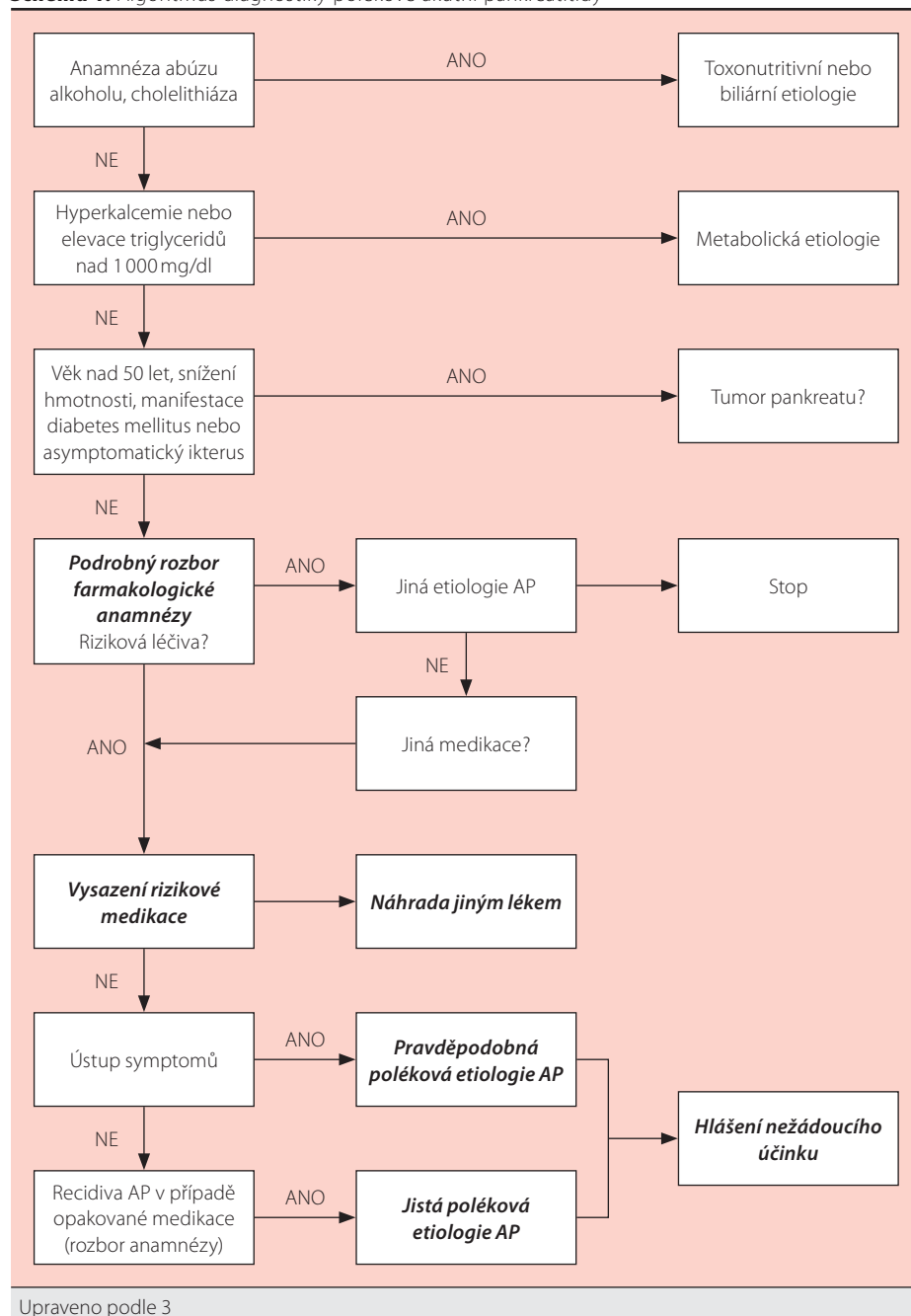
Deriváty kyseliny 5-aminosalicylové, především mesalazin (Pentasa, Salofalk atd.) a sulfasalazin (Sulfasalazin K), jsou základními léčivy jak Crohnovy nemoci, tak ulcerózní kolitidy. Oba patří mezi léky s nejvyšším (třída I) rizikem indukce AP, avšak po mesalazinu je popsán vyšší počet případů, než po sulfasalazinu, který má naopak výrazně více jiných nežádoucích reakcí. Akutní pankreatitida indukovaná mesalazinem začíná obvykle během prvních dnů až týdnů léčby, jsou však popsány dva případy vzniku tohoto nežádoucího účinku po dlouhodobém podávání (9). Nebyla pozorována žádná závislost na dávce mesalazinu, příznaky obvykle po vysazení velmi rychle ustupují a hodnoty sérové amylázy se normalizují do 10 dnů po přerušení léčby mesalazinem. Popsán byl i případ, kdy se u pacienta po prodělané AP indukované perorálním podáváním mesalazinu objevila druhá epizoda AP po zahájení léčby mesalazinem ve formě rektálních čípků (10). Z údajů britské Committee on Safety of Medicines vyplývá, že u mesalazinu je pankreatitida třetím nejčastějším hlášeným nežádoucím účinkem (po poruchách krvetvorby a intersticiální nefritidě). Celkem bylo v letech 1991–1998 hlášeno 21 případů, což představuje 17 % všech hlášených nežádoucích účinků. Naproti tomu u sulfasalazinu to bylo pouze 5 případů, tj. 3 %

Tabulka 1. Klasifikace léčiv dle potenciálu indukce pankreatitidy

| Třída                                                 | Charakteristika                                                             | Příklady                                                            |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Léčiva třídy I                                        | nejméně 20 publikovaných případů AP a alespoň 1 případ potvrzený reexpozicí | mesalazin, sulfasalazin, azathioprin, steroidy                      |
| Léčiva třídy II                                       | 10–20 publikovaných případů AP                                              | enalapril, oktreetid, interferon alfa 2b, paracetamol, karbamazepin |
| Léčiva třídy III                                      | 1–10 publikovaných nebo hlášených (FDA) případů AP                          | infliximab, metotrexát, ciklosporin aj.                             |
| Upraveno podle 3. Uvedeny jsou pouze vybrané příklady |                                                                             |                                                                     |

z celkového počtu 183 hlášených nežádoucích účinků. Představuje to 7,5 případů na jeden milion předpisů pro mesalazin a 1,1 případu na milion předpisů pro sulfasalazin. Pro sulfasalazin podáváný u pacientů s revmatoidní artritidou je tento parametr jenom 0,7, což opět potvrzuje zvýšené riziko léky indukované AP u idiopatických střevních zánětů (11). Překvapivě negativní výsledek přinesla dánská farmakoepidemiologická studie případů (1 590 pacientů s AP) a kontrol (10 na jeden případ). Bylo sice prokázáno čtyřnásobně vyšší riziko AP u Crohnovy nemoci a 1,5násobně vyšší u ulcerózní kolitidy ve srovnání s ostatní populací, avšak užívání mesalazinu nebo sulfasalazinu toto riziko nezvyšovalo (12). Azathioprin (Imuran, Azamun) je cytostatikum, v nízkých dávkách používané jako imunosupresivní látka. Jeho nežádoucí účinky na slinivku jsou dobře dokumentovány (2), proto je řazen do třídy I podle rizika indukce AP (2). Výše zmíněná studie (7) prokázala signifikantně vyšší riziko azathioprinem indukované AP u pacientů (zvláště žen ve věku průměrně kolem 39 let) s Crohnovou nemocí ve srovnání s pacienty s ulcerózní kolitidou. Vzhledem k rozšířenému používání azathioprinu i u jiných onemocnění bylo možné provést i srovnávací studie rizika jeho podávání mezi pacienty s IBD a ostatními diagnózami. Weersma, a kol. (13) porovnávali výskyt AP a celkové toxicity azathioprinu u pacientů s Crohnovou nemocí a s ostatními diagnózami. Azathioprinem indukovaná AP byla signifikantně častější u pacientů s Crohnovou nemocí (11 pacientů z 224, tj. 4,9 %) než u nemocných s autoimunitní hepatitidou (2 ze 129, tj. 1,5 %), po transplantaci ledviny (2 z 338, 0,5 %) a jater (0,4 %); žádný případ AP nebyl zjištěn mezi pacienty léčenými pro systémový lupus erythematodes, Wegenerovu granulomatózu a revmatoidní artritidu. Celkový výskyt nežádoucích účinků azathioprinu, vyžadujících vysazení léčby, byl nejvyšší u revmatoidní artritidy a teprve na druhém místě u IBD. Průměrná doba léčby azathioprinem do výskytu AP byla

u pacientů s Crohnovou nemocí 25 dnů, nebyla prokázána závislost na dávce ani souvislost s myelotoxicitou a defektem thiopurinmetyltransferázy (TPMT). Autoři se domnívají, že příčinou může být imunologicky zprostředkovaná reakce na základě genetické predispozice společné s predispozicemi k rozvoji Crohnovy nemoci. Práce autorů ze Spojených států (14) porovnávala výskyt časných nežádoucích účinků (tj. do měsíce po zahájení léčby) azathioprinu u pacientů s Crohnovou nemocí a autoimunitní hepatitidou. Výskyt všech těchto reakcí byl častější u nemocných s Crohnovou nemocí, přičemž AP se vyskytla u 7 ze 143 pacientů s touto diagnózou, ale u žádného s autoimunitní hepatitidou. Opět nebyla prokázána závislost na dávce a navíc byl vyloučen defekt TPMT u pacientů s výskytem nežádoucích reakcí. Není možné zde opomenout zjištění, že u pacientů s IBD existuje pozitivní korelace mezi výskytem AP a polymorfizmem genu pro enzym inosin trifosfát pyrofosfatázu (ITPA), jehož defekt vede ke kumulaci metabolitů azathioprinu (15). Ke zhodnocení významu tohoto poznatku (získaného vyšetřením 62 pacientů s IBD, u kterých byl zaznamenán jakýkoliv nemyelosupresivní nežádoucí účinek azathioprinu a 68 kontrol), byly provedeny další studie, z nichž jedna jej přímo vyvrací (16), druhá naopak potvrzuje (17), v té však byly mezi 71 pacientem v 6měsíčním sledování pouze 2 případy AP. Zatím je možné konstatovat pouze to, že i když tento defekt metabolismu sehrává určitou roli při výskytu časných nežádoucích účinků azathioprinu, souvislost s výskytem AP není jasná. Na základě dostupných údajů lze říci, že i azathioprinem indukovaná AP nastupuje obvykle během prvních týdnů léčby, má mírný charakter a vyskytuje se významně častěji u pacientů s Crohnovou nemocí (v rozmezí 3–5 % léčených) než u těch s ulcerózní kolitidou. Rizikovým faktorem je i ženské pohlaví. V případě vzniku AP není možná náhrada za 6-merkaptopurin. Důvodem je zkřížená reakce – ve 100 % případů dochází k opětovnému vyvolání akutní pankreatitidy (na rozdíl od hepatotoxických účinků azathioprinu, kde záměna za 6-merkaptopurin řeší situaci).

**Schéma 1.** Algoritmus diagnostiky polékové akutní pankreatitidy**Ostatní léky**

Také **metronidazol** (Entizol) patří mezi léky, které prokazatelně mohou vyvolat AP. V literatuře bylo publikováno 8 případů, z toho jeden u pacienta s Crohnovou nemocí a jeden u nemocného s ulcerózní kolitidou (18). Riziko u nemocných s IBD však zřejmě není nikterak výjimečné, větší význam má zřejmě jeho používání v kombinacích s antisekrečními látkami k eradikaci *H. pylori*.

Systémově podávané **glukokortikoidy** jsou obecně považovány za léky s vysokým rizikem indukce AP (třída I) (3), avšak jindy je tato asociace zpochybňována (2). Pro skupinu nemocných s IBD jsou případy AP popisovány naprosto sporadicky (19); riziko nebude zřejmě o nic

vyšší, než u jiných nemocných. U topicky podávaných glukokortikoidů s omezenou systémovou dostupností, jako je budesonid, nejsou k dispozici žádné validní údaje o možném nežádoucím působení na pankreas. Stejně tomu je u moderních biologických přípravků typu infliximabu.

**Diagnostika**

Zatímco samotná diagnóza akutní pankreatitidy (AP) je dobře definována, ke stanovení polékové etiologie chybí specifická diagnostická metoda a při jejím průkazu je nutné spoléhat na kombinaci následujících kritérií:

1. vyloučení obvyklých příčin AP (především biliární a ethylické),

2. časová souvislost s podáváním určitého léčiva,
3. ústup po vysazení léčiva,
4. opakované vzplanutí při případném obnovení podávání léčiva (2).

Protože diagnostika polékové AP spočívá na těchto zásadách, je její definitivní stanovení často možné až s určitým odstupem, nebo při druhé epizodě onemocnění. Diagnostický algoritmus ukazuje schéma 1.

**Léčba**

K léčbě AP přistupujeme individuálně dle vývoje klinického obrazu a laboratorních hodnot. Vždy se však jedná o závažný stav, který není radno podceňovat ani v případech lehčího průběhu. Samozřejmým opatřením při podezření na polékovou etiologii je vysazení suspektní vyvolávající medikace. Další postup se neliší od postupu u AP jiné etiologie. Základní principy léčby zahrnují časnou hospitalizaci, stálé monitorování a pravidelné hodnocení klinického stavu, vyloučení perorálního příjmu potravy, adekvátní nutriční opatření, léčbu bolesti, bilanční léčbu poruch minerálního a vodního metabolismu s dostatečným příívodem tekutin, inhibiční léčbu (zejména zavedení nazogastrické sondy a podávání inhibitorů protonové pumpy), antibiotickou profylaxi infekčních komplikací, léčbu lokálních komplikací, léčbu chirurgickou, léčbu endoskopickou a laparoskopickou. Vzhledem k tomu, že většina polékových AP má mírný průběh, obvykle nevyžaduje chirurgickou léčbu (21).

**Závěr**

Riziko AP je u nemocných s idiopatickými střevními záněty zvýšené, přičemž polékové poškození je zaznamenáváno častěji než u jiných skupin nemocných. Kvantifikovat toto riziko není na současné úrovni znalostí možné. Z hlediska nemocných se zdá být nejrizikovější skupina žen středního věku, trpících Crohnovou nemocí, zatímco z hlediska léčiv jsou rizikové především azathioprin a (ne zcela jednoznačně) i mesalazin. U jiných léků je riziko indukce AP podstatně nižší.

Rutinní monitorování sérových pankreatických enzymů není považováno za nutné při nasazení žádného z běžných léků IBD, avšak možnost vzniku polékové pankreatitidy je třeba mít na paměti, objeví-li se nebo zhorší bolesti břicha, zejména v prvních týdnech po zahájení léčby uvedenými léky. Stejně jako u všech ostatních polékových AP je průběh této komplikace u pacientů s idiopatickými střevními záněty obvykle

mírný a symptomy rychle ustupují po vysazení příslušného léčiva.

Ke kvantifikaci rizik jednotlivých léčiv by bylo nutné povést rozsáhlé prospektivní studie, které zatím chybí, a také patofyziologické mechanismy poškození pankreatu nejsou doposud odhaleny. Zcela jistě se na vzniku AP u těchto nemocných podílí jak faktory spojené s onemocněním, tak i vlastnosti jednotlivých léčiv.

*Zpracováno s podporou  
výzkumného záměru MSM6198959216.*

## Literatura

1. Špičák J. Etiologické faktory akutní pankreatitidy. Vnitř. Lék 2002; 48(9): 829–841.
2. McArthur KE. Review article: drug-induced pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10(1): 23–38.
3. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. J Clin Gastroenterol 2005; 39(8): 709–716.
4. Barthet M, Lesavre N, Desplats S, et al. Frequency and characteristics of pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. Pancreatology 2006; 6(5): 464–471.
5. Sundström A, Blomgren K, Alfredsson L, Wiholm BE. Acid-suppressing drugs and gastroesophageal reflux disease as risk factors for acute pancreatitis – results from a Swedish Case-Control Study. Pharmacoevidemiol Drug Saf. 2006; 15(3): 141–149.
6. Moolsintong P, Loftus EV Jr, Chari ST, Egan LJ, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Acute pancreatitis in patients with Crohn's disease: clinical features and outcomes. Inflamm Bowel Dis 2005; 11(12): 1080–1084.
7. Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 28(5): 623–628.
8. Rasmussen HH, Fonager K, Sørensen HT, Pedersen L, Dahlerup JF, Steffensen FH. Risk of acute pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. A Danish 16-year nationwide follow-up study. Scand J Gastroenterol. 1999; 34(2): 199–201.
9. Inoue H, Shiraki K, Okano H, et al. Acute pancreatitis in patients with ulcerative colitis. Dig Dis Sci 2005; 50(6): 1064–1067.
10. Kim KH, Kim TN, Jang BI. A case of acute pancreatitis caused by 5-aminosalicylic acid suppositories in a patient with ulcerative colitis. Korean J Gastroenterol. 2007; 50(6): 379–383.
11. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. Gut 2002; 51(4): 536–539.
12. Munk EM, Pedersen L, Floyd A, Nørgård B, Rasmussen HH, Sørensen HT. Inflammatory bowel diseases, 5-aminosalicylic acid and sulfasalazine treatment and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. Am J Gastroenterol 2004; 99(5): 884–888.
13. Weersma RK, Peters FT, Oostenbrug LE, et al. Increased incidence of azathioprine-induced pancreatitis in Crohn's disease compared with other diseases. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20(8): 843–850.
14. Bajaj JS, Saeian K, Varma RR, et al. Increased rates of early adverse reaction to azathioprine in patients with Crohn's disease compared to autoimmune hepatitis: a tertiary referral center experience. Am J Gastroenterol 2005; 100(5): 1121–1125.
15. Marinaki AM, Ansari A, Duley JA, et al. Adverse drug reactions to azathioprine therapy are associated with polymorphism in the gene encoding inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase). Pharmacogenetics 2004; 14(3): 181–187.
16. Gearry RB, Roberts RL, Barclay ML, Kennedy MA. Lack of association between the ITPA 94C > A polymorphism and adverse effects from azathioprine. Pharmacogenetics. 2004; 14(11): 779–781.
17. von Ahsen N, Armstrong VW, Behrens C, et al. Association of inosine triphosphatase 94C > A and thiopurine S-methyltransferase deficiency with adverse events and study drop-outs under azathioprine therapy in a prospective Crohn disease study. Clin Chem. 2005; 51(12): 2282–2288.
18. Massironi S, Losco A, Basilisco G. Drug side-effects in IBD. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16(10): 1831.
19. Tsesmeli NE, Giannoulis KE, Savopoulos CG, et al. Acute pancreatitis as a possible consequence of metronidazole during a relapse of ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19(9): 805–806.
20. Khanna S, Kumar A. Acute pancreatitis due to hydrocortisone in a patient with ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol. 2003; 18(9): 1110–1111.
21. Špičák J, a kol. Akutní pankreatitida. Praha: Grada Publishing, 2005: 216 s.

*Článek přijat redakcí: 5. 1. 2011  
Článek přijat k publikaci: 23. 3. 2011*

---

**MUDr. Ilona Vinklerová**

2. interní klinika LF UP a FNO  
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc  
ilona.vinklerova@fnol.cz

---