

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK / REVIEW ARTICLE

# POLÉKOVÉ AKUTNÍ PANKREATITIDY – LITERÁRNÍ PŘEHLED A VLASTNÍ ZKUŠENOSTI DRUG-INDUCED ACUTE PANCREATITIS – LITERATURE OVERVIEW AND OUR EXPERIENCE

Ján Csomor <sup>1,2</sup>✉, Petr Hříbek <sup>1,2</sup>, Petr Urbánek <sup>1</sup>

<sup>1</sup> ÚVN, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha, Česká Republika

<sup>2</sup> Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita Obrany, Hradec Králové, Česká Republika

Přijato 3. února 2022.

Akceptováno 28. března 2022.

Zveřejněno 3. března 2023.

### Souhrn

Polékové akutní pankreatitidy patří celosvětově mezi nejvzácnější akutní pankreatitidy. V mezinárodní literatuře i statistických souborech je jejich výskyt udáván mezi 0,1 % až 2 % všech případů akutní pankreatitidy. K dnešnímu dni je definováno více než 200 potenciálně nebezpečných léků, které mohou indukovat akutní pankreatitidu. Exaktní mechanismus této polékové reakce je nejasný a diagnóza se opírá většinou o vyloučení jiných, mnohem častějších příčin pankreatitidy (hlavně biliární a alkoholové) a časovou souvislost s podáním nové, potenciálně rizikové medikace.

*Klíčová slova: poléková reakce; akutní pankreatitida*

### Summary

Drug induced acute pancreatitis is worldwide a very rare cause of acute pancreatitis at all. In the literature and in the statistics it comprises only 0.1-2 % of all cases of acute pancreatitis. Nowadays, more than 200 potential dangerous drugs are specified, that they can cause acute pancreatitis. The exact mechanism of this adverse drug reaction is still unclear and to establish the diagnosis one has to exclude more common form of acute pancreatitis (caused especially by gallstones and alcohol) and find the time connection with receiving a new, risky medication.

*Key words: adverse drug reaction; acute pancreatitis*

### Úvod

Polékové akutní pankreatitidy jsou celosvětově považovány za zřídka, s incidencí přibližně 0,1-2 % ze všech pankreatitid. Velmi pravděpodobně se na tom může podílet i fakt, že část z nich není odhalena, a zůstávají tak

ve větší skupině tzv. idiopatických akutních pankreatitid. V multicentrické metaanalýze akutní pankreatitidy podle Gullo a kol. z roku 2002, ve které byla sledována mortalita i etiologie akutní pankreatitidy, byl výskyt polékové pankreatitidy 0,2 % (2/1068 pacientů), v kanadské studii Gagnon a kol. z roku 2020 0,03 % a ve francouzské publikaci Chebane a kol. z roku 2015 0,2 %. Na druhé straně jsou publikovány studie, ve kterých je incidence mnohem vyšší. Ve francouzské studii autorů Mennecier a kol. z roku 2007 byla incidence 8,3 %, v české studii (Vinklerová a kol.) z roku 2010 byla incidence 5,3 % (1, 2, 3, 4, 5). V korejské analýze polékových vedlejších účinků autorů Chung a kol. z roku 2018 bylo z celkových 442 523 nežádoucích účinků 210 polékových akutních pankreatitid, tedy 0,05 % (6).

První případy polékových akutních pankreatitid byly reportovány v padesátých letech minulého století. Zdrojem informací jsou především data klinických studií o akutní pankreatitidě, dále pak jednotlivé případy (kazuistiky) nebo větší kohortové studie v odborných časopisech nebo farmakologické databáze (1, 7, 8).

Mechanismus, jakým léky odstartují zánětlivou kaskádu poškození pankreatické tkáně, která zahrnuje v počátku aktivaci pankreatických enzymů (zejména trypsinu), pokračuje intra- a extrapankreatickou systémovou zánětlivou reakcí, která může někdy vyústit až v systémovou zánětlivou reakci, zůstává i v současnosti nejasný. Urbánek a kol. (2012) popisují tyto základní možné mechanismy polékového poškození pankreatu:

1. přímý toxický účinek na pankreatickou tkáň,
2. idiosynkratická reakce,
3. ovlivnění průtoku žluče,
4. zesílený nebo přímý toxický efekt etanolu na pankreas,
5. sekundární poškození pankreatu.

Zatím se jeví, že většina popsaných polékových akutních pankreatitid má idiosynkratický charakter (1). Nicméně mechanismy spuštění zánětlivé reakce mohou být i imunopatologické (6-merkaptopurin, aminosalicyláty, sulfonamidy), přímé toxické (diuretika, sulfonamidy, statiny), ischemie (diuretika, azathioprin), lokální angioedém pankreatického vývodu (ACE inhibitory), intravaskulární trombóza (estrogeny), vyšší viskozita pankreatického sekretu (diuretika, glukokortikoidy), nebo důsledek akumulace toxických metabolitů (valproát, tetracyklin, statiny) (9).

Mechanismy indukce polékové akutní pankreatitidy jsou předmětem výzkumu i na zvířecích modelech, v posledních letech tak bylo zejména u léků využívaných v léčbě HIV infekce a u inkretinových antidiabetik (10).

Vyšší riziko polékové akutní pankreatitidy mají ve studiích tyto skupiny pacientů:

1. ženy (poměr 1,3:1),
2. mladší pacienti,
3. pacienti trpící idiopatickými střevními záněty, HIV infekcí, onkologičtí nemocní na kombinované chemoterapii (1, 8).

V roce 2005 Trivedi a kol. a v roce 2007 Badalov a kol. publikovali klasifikační systémy polékových akutních pankreatitid s kategoriemi podle výskytu (Tab. 1) (7, 8).

**Tabulka 1.** Klasifikační systém polékových akutních pankreatitid podle Badalov a kol.

<b>Třída Ia léky</b>	Minimálně 1 popsaný případ s opakováním onemocnění po opětovném podání léku, vyloučeny jiné příčiny jako biliární, alkoholická, hyperlipedémie nebo jiné léky
<b>Třída Ib léky</b>	Minimálně 1 popsaný případ s opakováním onemocnění po opětovném podání léku; ale jiné příčiny onemocnění nebyly vyloučeny
<b>Třída II léky</b>	Minimálně 4 popsané případy v literatuře Časový odstup od podání léku (≥75% případů)
<b>Třída III léky</b>	Minimálně 2 popsané případy v literatuře Bez pravidelného časového odstupu od podání léku Bez opakování onemocnění po opětovném podání léčiva
<b>Třída IV léky</b>	Léky nezapadající do výše popsaných tříd, jediné publikované případy v literatuře, bez opakování onemocnění po opětovném podání léčiva

## Diagnostika polékové akutní pankreatitidy

Na polékovou akutní pankreatitidu je nutné pomýšlet zpravidla při splnění 4 kritérií:

1. manifestace onemocnění během užívání rizikové medikace,
2. byly vyloučeny všechny jiné, běžnější etiologie,
3. symptomy akutní pankreatitidy odezní po vysazení rizikové medikace,
4. symptomy se vrátí při opakovaném podání předpokládaného kauzálního léku.

Druhé a třetí kritérium se zpravidla splní poměrně jednoduše, stejně tak první kritérium v případě, že pacient užívá pouze 1 lék, nebo v posledních dnech v předchorobí obdržel pouze jednu novou účinnou látku. U polymorbidních pacientů s polypragmazií může být určení vyvolávající příčiny, tedy spouštěče v podobě léku, velkým problémem.

Vzhledem k charakteru a závažnosti onemocnění se z medicínského i etického hlediska opakované podání předpokládaného spouštěče nerealizuje (1, 9).

Pravděpodobnost polékové reakce lze potvrdit pomocí jednoduchých skórovacích systémů. V klinické praxi se nejčastěji využívá Naranjo skóre (Tab. 2) (11).

**Tabulka 2.** Naranjo skóre ke stanovení pravděpodobnosti polékové reakce.

Otázka	Ano	Ne	Nevím	Skóre
Byla tato poléková reakce již v literatuře popsána ?	+1	0	0	
Proběhla reakce po podání „podezřelého“ léčiva?	+2	-1	0	
Odezněla reakce, když se léčivo vysadilo, případně podal antagonistu?	1	0	0	
Objevila se reakce po opětovném podání léčiva?	+2	-1	0	
Jsou jiné možné příčiny, které mohly reakci způsobit ?	-1	+2	0	
Objevila se reakce i po podání placeba ?	-1	+1	0	
Bylo léčivo detekované v toxické koncentraci v krvi nebo jiné tekutině?	+1	0	0	
Byla reakce závažnější při vyšší dávce léčiva, nebo naopak nižší při nižší dávce léčiva?	+1	0	0	
Měl již pacient podobnou reakci po podání stejného nebo podobného léčiva?	+1	0	0	
Byl již vedlejší účinek léčiva v minulosti objektivně potvrzen ?	+1	0	0	
<b>Celkové skóre</b>				

Interpretace:     $\geq 9$     jednoznačný  
                      5-8    pravděpodobný  
                      1-4    možný  
                       $\leq 0$     nepravděpodobný

## Rizikové léky

Počet rizikových léků jako možných spouštěčů akutní pankreatitidy se každým rokem rozrůstá. Odborné časopisy přinášejí pravidelně kazuistiky případů s pravděpodobně polékovou etiologií. Aktuálně je tedy již minimálně 200 léků, po kterých je dokumentován vznik akutní pankreatitidy (9, 12, 13, 14). Přehledný článek Wolfe a kol. z roku 2020 zpracoval případy celkem 713 potenciálně polékových akutních pankreatitid a identifikoval 213 rizikových léků. Při přísnějším posuzování diagnózy akutní pankreatitidy včetně pozitivní zobrazovací metody splnilo však kritérium akutní pankreatitidy 429 ze 713 kazuistik a tedy 160 ze 213 léků. 45 léků zařadili autoři do třídy Ia, 46 do skupiny Ib, 53 léků bylo klasifikováno ve třídě Ic, 6 léků ve třídě II, 5 ve třídě III a 57 léků ve třídě IV. Celkem 45 léků bylo nakonec tedy zařazeno do skupiny Ia s nejvyšším rizikem asociace s polékovou akutní pankreatitidou, naopak 57 léků bylo ve skupině IV, tedy jako jediná kazuistika bez vyloučení jiné příčiny

akutní pankreatitidy. Pouze u 2 kazuistik bylo dle autorů v jejich průběhu vyloučeno všech 10 jiných příčin akutní pankreatitidy – jednalo se o kazuistiky polékové pankreatitidy po propofolu a po amoxicillinu s kyselinou klavulanovou (12, 13).

V kanadské publikaci Gagnon a kol. byl nejčastějším ze spouštějících léků v 75 kazuistikách azathioprin, dále pak atorvastatin, hydrochlorotiazid, rosuvastatin a kodein. Jako první dokumentovali tuto autoři polékovou akutní pankreatitidu po 5-florouracilu a triamcinolonu (2). V korejské analýze polékových akutních pankreatitid (Chung a kol.) byla nejčastější příčinou L-asparagináza, následována azathioprinem, metylprednisolone a fenofibrátem (6). Švýcarská analýza nežádoucích polékových účinků z roku 1995 (Werth a kol.) označila za nejčastější příčinu polékové akutní pankreatitidy sulfonamidy, kyselinu valproovou a nesteroidní antirevmatika (15). Z celosvětově často preskribovaných léků nutno dále vzpomenout ACE inhibitory, které samostatně, případně i v kombinaci se statinem, zvyšují riziko zejména u pacientů nad 65 let a u mužů (16). Dále je popsáno riziko polékové akutní pankreatitidy u hormonální antikoncepce a hormonální substituční léčby, diuretik (furosemid, hydrochlorotiazid), antivirotik (inhibitory proteáz), antidiabetik (inkretiny, inhibitory DPP-4) a aminosalicylátů (7 krát vyšší riziko u mesalazinu než u sulfasalazinu, popsána je i akutní pankreatitida po rektální aplikaci klysmatu) (9, 17).

Thiopuriny u pacientů s nespecifickým střevním zánětem mají popsanou akutní pankreatitidu ve 3-5 % případů. Riziko rozvoje reakce je vyšší u pacientů s Crohnovou nemocí než u ulcerózní kolitidy, u žen a kuřáků. Předpokládá se imunopatologický nebo přímo toxický mechanismus, genové polymorfismy a rizikové HLA haplotypy. Naopak polymorfismy thiopurin-S-metyltransferáz zvyšující riziko hepatotoxicity a útlumu kostní dřeně, nezvyšují riziko akutní polékové pankreatitidy (18, 19).

Z léků nově zaváděných do klinické praxe jsou popsány kazuistiky akutní pankreatitidy po check-point inhibitory (imunoterapie v onkologii), inhibitory proteáz (antiretrovirová léčba), tocilizumabu (monoklonální protilátka IL-6 receptoru v léčbě revmatoidní artritidy, nespecifických střevních zánětů nebo COVID 19 pneumonie) (20, 21, 22).

### **Vlastní zkušenosti**

Na Interní klinice 1. LF UK a ÚVN Praha bylo od 1.1.2016 do 30.9.2021 hospitalizováno celkem 288 pacientů s akutní pankreatitidou. V tomto souboru bylo 57,3 % mužů (165/288). Podle celosvětově uznávané Atlantské klasifikace tíže onemocnění z roku 2012 jsme definovali průběh onemocnění u 73 % pacientů jako lehkou formu (210/288 pacientů) bez lokálních nebo orgánových komplikací (23). 16,6 % případů proběhlo se středně těžkým průběhem, tj. s lokální komplikací a/nebo reverzibilním orgánovým selháním do 48 hodin (48/288 pacientů). 10,4 % akutních pankreatitid jsme pro orgánové selhání trvající minimálně 48 hodin zařadili do skupiny těžkých akutních pankreatitid (30/288 pacientů). Hospitalizační letalita všech pacientů s akutní pankreatitidou byla v našem souboru 4,5 % (13/288 pacientů).

Za polékovou akutní pankreatitidu jsme v našem souboru považovali 7 případů, tedy celkově 2,4 % z našich případů (7/288). Častější byla u žen, než u mužů (5:2), tedy celkově její četnost u žen byla 4 % (5/123) a u mužů 1,2 % (2/165). Průměrný věk pacienta s polékovou akutní pankreatitidou byl 50 let. V pěti případech byl průběh onemocnění lehký (71 %, tedy 5/7 pacientů), 1 ataka proběhla jako středně těžká (14 %, 1/7 pacientů, v tomto případě byla pankreatitida spojena s podáním interferonu beta) s nutností endoskopické transgastrické drenáže objemné tekutinové kolekce a 1 onemocnění (14 %, 1/7 pacientů) proběhlo jako těžká forma s fatálním průběhem (po propofolu).

Ve dvou případech se jednalo o opakovanou ataku akutní pankreatitidy po podání léku (interferon beta a azathioprin) a 3 krát jsme zaznamenali akutní pankreatitidu u pacientů s rizikovým autoimunitním onemocněním (Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida a roztroušená skleróza) (Tab. 3).

### **Diskuze**

Poléková akutní pankreatitida patří mezi nejméně časté etiologie tohoto onemocnění. I v našem souboru potvrzujeme její nízkou četnost, konkrétně 2,4 % ze všech akutních pankreatitid, hospitalizovaných na našem

**Tabulka 3.** Soubor pacientů s polékovou akutní pankreatitidou hospitalizovaných na Interní klinice 1. LFUK a ÚVN.

lék	pohlaví	věk	tíže AP	riziko	ataka
propofol	Ž	57	těžká		1. ataka
azathioprin	M	24	lehká	Crohnova nemoc	3. ataka
prednison	Ž	63	lehká		1. ataka
interferon beta	Ž	50	středně těžká	Roztroušená skleróza	2. ataka
cefuroxim	Ž	78	lehká		1. ataka
mesalazin	M	35	lehká	Ulcerózní kolitida	1. ataka
tizanidin	Ž	46	lehká		1. ataka

pracovišti v letech 2016 - 2021. Je častější u žen, v mladším a středním věku, a je nutno na ní myslet zejména u pacientů s rizikovým onemocněním (HIV infekce, idiopatické střevní záněty nebo onkologické onemocnění). I v naší skupině měla téměř polovina pacientů anamnézu autoimunitního onemocnění (3/7 pacientů).

Na polékovou akutní pankreatitidu je třeba myslet především u pacienta, u kterého byly vyloučeny jiné, častější příčiny onemocnění, a současně se nabízí časová souvislost s nově nasazenou, rizikovou medikací. U všech našich pacientů jsme pomocí laboratorních vyšetření a zobrazovacích metod (břišní ultrasonografie, endosonografie a/nebo magnetická rezonance žlučových cest) vyloučili biliární etiologii onemocnění a anamnesticky (i ve spolupráci s rodinou) jsme vyloučili alkoholový exces jako příčinu onemocnění. Další, méně časté příčiny (hyperlipidémie, hyperkalcémie, pankreatické cystické leze, nádory nebo vrozené vývojové odchylky pankreatického vývodu, trauma, ERCP, infekce, ischemie, autoimunitní IgG4 asociovaná nebo geneticky podmíněná) lze taktéž vyloučit anamnesticky, laboratorně nebo pomocí zobrazovacích metod. Opakované podání potenciálního spouštěče (v rámci potvrzení diagnózy) se samozřejmě v klinické praxi nepoužívá.

Mechanismem vzniku polékové akutní pankreatitidy je velmi pravděpodobně idiosynkratická poléková reakce, kterou nelze předem očekávat nebo předvídat. V našem souboru polékových akutních pankreatitid lze najít již potvrzená riziková léčiva, popsána nejen v kazuistikách, ale reportovaná i v rozsáhlých souborech a metaanalýzách (mesalazin a azathioprin v léčbě idiopatických střevních onemocnění, interferon beta v léčbě roztroušené sklerózy nebo kortikosteroidy podané v různých klinických indikacích) (1, 2, 3, 4, 5, 9, 13, 17, 18). Dále reportujeme i vzácnější pankreatitidy po propofolu, cefuroximu a tizanidinu. Akutní pankreatitida indukovaná nitrožilním podáním propofolu je popisována zejména po jeho krátkodobém bolusovém podání (krátká analgosedace během diagnostického nebo operačního výkonu). V našem souboru se jednalo o první popsanou kazuistiku těžké pankreatitidy s multiorgánovým selháním a úmrtím pacientky (12, 24). Svalové relaxans tizanidin jako příčina akutní pankreatitidy byl zatím popsán pouze kazuisticky (25). Cefuroximem indukovaná akutní pankreatitida zatím v literatuře popsána nebyla, vzhledem k časové souvislosti s podáním léku a vyloučením jiné etiologie onemocnění byla tato kazuistika námi publikována (26).

Podezření na polékovou akutní pankreatitidu by mělo být velmi pečlivě zaznamenáno v dokumentaci pacienta. Opětovné podání léku může totiž spustit další ataku onemocnění, což bylo dokumentováno i v případě 2 pacientů z našeho souboru. Základním problémem v jakémkoli statistickém hodnocení polékových akutních pankreatitid je jejich všeobecně nízký výskyt, kterým je statistické hodnocení limitováno. Toho si jsou autoři vědomi a příspěvek předkládaného přehledného článku spatřují zejména v upozornění na možnost polékové etiologie u akutních pankreatitid, které jsou někdy při vyloučení jen základních příčin (alkohol, biliární etiologie) uzavírány jako idiopatické. V těchto případech pak hrozí recidiva ataky při podání spouštěče a nikdy nelze vyloučit těžší průběh onemocnění.

## Závěr

Polékové akutní pankreatitidy jsou velmi vzácné, pravděpodobně i kvůli obtížnému prokazování souvislosti mezi podaným lékem a onemocněním. Proto jistě zůstává část této etiologie onemocnění ve skupině idiopatických akutních pankreatitid. Je velmi důležité, aby se v případě, že se neprokáže jiná etiologie pankreatitidy, na polékovou

formu myslelo a opakovaně se revidovala farmakologická anamnéza. I z našeho souboru plyne, že opakované podání rizikové medikace může způsobit další ataku akutní pankreatitidy. V našem vlastním souboru v souhlasu se zahraničními pracemi potvrzujeme, že i polékové akutní pankreatitidy mohou probíhat nejenom jako lehké formy, ale i komplikovanější, které mohou přímo ohrožovat pacienta na životě.

## **Funding**

This work was supported by MO 1012.

## **Conflict of interest statement**

The authors state that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

## **Adherence to Ethical Standards**

This article does not contain any studies involving animals performed by any of the authors.

## **References**

1. Urbánek K, Vinklerová I, Krystyník O, et al. Acute Pancreatitis Induced by Drugs. In: Rodrigo L. Acute Pancreatitis. InTech, Chapters 2012:17-34.
2. Gagnon AL, Lavoie A, Frigon MP, et al. A Drug-Induced Acute Pancreatitis Retrospective Study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov 3;2020:1516493.
3. Chebane L, Bagheri H, Hillaire-Buys D, et al., Pancréatites d'origine médicamenteuse. *Revue des notifications spontanées en France, La Revue de Médecine Interne*, 2015;36:573–578.
4. Menecier D, Pons F, Arvers P, et al. Incidence and severity of non alcoholic and non biliary pancreatitis in a gastroenterology department. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007 Aug-Sep;31: 664-7.
5. Vinklerová I, Procházka M, Procházka V, et al. 2010 Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2010 Oct;55(10):2977-81.
6. Chung EK, Lee JH, Jang DK, et al. Causative Agents of Drug-Induced Pancreatitis: A Nationwide Assessment. *Pancreas*. 2018;47(10):1328-1336.
7. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, et al. Drug induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(6):648–661.
8. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2005; 39(8):709-716.
9. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, et al. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner J*. 2015;15(1):45-51.
10. Gorelick FS, Lerch MM. Do Animal Models of Acute Pancreatitis Reproduce Human Disease?. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;4(2):251-262.
11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther*. 1981;30 (2):239–45.
12. Csomor J, Murínová I, Broulíková K, et al. Propofol-induced acute pancreatitis. *J Clin Pharm Ther*. 2017 Aug;42(4):495-498.
13. Wolfe D, Kanji S, Yazdi F, et al. Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS One*. 2020 Apr 17;15(4):e0231883.
14. Tenner S. Drug induced acute pancreatitis: does it exist?. *World J Gastroenterol*. 2014;20(44):16529-16534.
15. Werth B, Kuhn M, Hartmann K, et al. Drug-induced pancreatitis: experience of the Swiss Drug Adverse Effects Center (SANZ) 1981-1993. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1995 Apr;125(15):731-734.
16. Twohig PA, de-Madaria E, Thakkar S, et al. Quantifying the Risk of Drug-Induced Pancreatitis With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Statins Using a Large Electronic Medical Record Database. *Pancreas*. 2021 Sep 1;50(8):1212-1217.
17. 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.
18. Vinklerová I, Urbánek K. Akutní pankreatitida jako nežádoucí účinek farmakoterapie idiopatických střevních zánětů. *Med. praxi* 2011;8(4):168-171.



19. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, et al. Pancreatic Involvement in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *J Clin Med Res.* 2018;10(10):743-751.
20. Rogers BB, Cuddahy T, Zawislak C. Management of Acute Pancreatitis Associated With Checkpoint Inhibitors. *J Adv Pract Oncol.* 2020;11(1):49-62. doi:10.6004/jadpro.2020.11.1.3
21. Oliveira NM, Ferreira FA, Yonamine RY, et al. Antiretroviral drugs and acute pancreatitis in HIV/AIDS patients: is there any association? A literature review. *Einstein (Sao Paulo).* 2014 Jan-Mar;12(1):112-9.
22. Flaig T, Douros A, Bronder E, et al. Tocilizumab-induced pancreatitis: case report and review of data from the FDA Adverse Event Reporting System. *J Clin Pharm Ther.* 2016 Dec;41(6):718-721.
23. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus *Gut* 2013;62:102-111.
24. Asghar MU, Cheema HA, Tanveer K, et al. Propofol Infusion and Acute Pancreatitis: A Review. *Am J Ther.* 2020 Jul/Aug;27(4): e371-e374.
25. Bao YK, Ganesan VC, Jiang W, et al. Muscle relaxant induced pancreatitis leading to hyperosmolar hyperglycemic state. *Oxf Med Case Reports.* 2019;2019(3):omz012. Published 2019 Mar 29. doi:10.1093/omcr/omz012
26. Csomor J, Murinova I, Hříbek P, et al. Cefuroxime-Associated Pancreatitis. *Am J Ther.* 2020 Aug 3. doi: 10.1097/MJT.0000000000001210. Epub ahead of print. PMID: 32769390.