

Enkle tiltag kan reducere risikoen for postendoskopisk retrograd kolangiopankreatografi-pankreatitis

Bonna Leerhøy¹, Jakob von Halling Regeur², B. Joseph Elmunzer³ & Srdan Novovic⁴

STATUSARTIKEL

1) Forskningsenheden,

Abdominalcenter K,

Bispebjerg Hospital

2) Kirurgisk Afdeling,

Nordsjællands Hospital,

Hillerød

3) Division of

Gastroenterology and

Hepatology, Medical

University of South

Carolina

4) Gastroenheden,

Medicinsk Sektion,

Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger

2019;181:V10180721

Endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP) er den hyppigst anvendte behandling til patienter med lidelser i galdeveje og pancreas. Alene i Danmark udføres der mere end 7.000 procedurer årligt [1]. Proceduren medfører dog en ikke ubetydelig risiko for post-ERCP-pankreatitis (PEP). Incidensen af PEP er omkring 10%. Heraf udvikler ca. 20% af tilfældene sig til svær pankreatitis. Den overordnede mortalitet i forbindelse med PEP er på omkring 3% [2].

PEP er således en frygtet komplikation i forbindelse med ERCP og kan medføre længerevarende, svær, akut og kronisk sygdom og i værste tilfælde død. De menneskelige omkostninger, der er relateret hertil, er således store, men også omkostninger til behandling i det akutte og ambulante forløb er betydelige. International og national forskning har gjort fremskridt inden for forebyggelse af PEP [3, 4]. Formålet med denne artikel er at beskrive nuværende evidensbaserede strategier til forebyggelse af PEP.

DIAGNOSE OG SVÆRHEDSGRAD

Diagnosen PEP stilles iht. den reviderede Atlantadefinition for akut pankreatitis ved tilstedeværelsen af mindst to af følgende kriterier senest 24 timer efter ERCP [5]: 1) akut indsættende smerter i øvre abdomen, 2) stigning i plasmaamylaseniveau, mindst tre gange over øvre referenceniveau og 3) fund ved kontrastforstærket CT forenelige med akut pankreatitis.

Vurdering af sværhedsgraden af PEP foretages ligeledes iht. Atlantakriterierne og ud fra graden af organsvigt: 1) mild PEP: ingen organsvigt, ingen lokale

eller systemiske komplikationer og remission af sygdommen inden for en uge, 2) moderat til svær PEP: organsvigt af mindre end 48 timers varighed og/eller lokale komplikationer (udvikling af akutte ansamlinger og/eller pancreasnekrose) og 3) svær PEP: vedvarende organsvigt af mere end 48 timers varighed.

RISIKOFAKTORER OG RISIKOSTRATIFICERING

Risikostratificering på baggrund af patientrelaterede risikofaktorer for PEP bør forudgå enhver ERCP, og denne viden sammenholdt med indikationen bør danne grundlag for beslutningen om at udføre ERCP. Ligeledes bør ERCP kun anvendes i terapeutisk øjemed, og billedmodaliteter som endoskopisk ultralydskanning og MR-kolangiopankreatografi bør anvendes, hvis der er tvivl om diagnosen eller om, hvorvidt det er muligt at opnå et gunstigt resultat ved ERCP (Figur 1) [6].

Kendte risikofaktorer for PEP er relateret til både patienten og proceduren (Tabel 1), og effekten af de enkelte risikofaktorer synes at være synergetisk frem for additiv. Således kan en yngre kvinde med normalt bilirubinniveau, hvor man har mistanke om sphincter Oddi-dysfunktion, have en risiko for PEP på over 40% og samtidig en højere risiko for at udvikle svær PEP med dødelig udgang [8].

De procedurereleterede risikofaktorer er svære at forudse, men er ofte relateret til den ERCP-naive papil. De oplagte og hyppigst forekommende risikofaktorer fremgår af Tabel 1. Yderligere mulige risikofaktorer inkluderer *precut*-sfinkterotomi (spaltning af papillen med en nålekniv med det formål at lette adgangen til gangsystemet), anlæggelse af metalstent i choledochus, normalt kalibreret choledochus, intraduktal papillær mukøs neoplasme og tidligere Billroth II-resektion. Der er formentlig en vis konfounding, da ovenstående tilstande og procedurer sædvanligvis betyder besværlig kanylering. Manglende erfaring hos operatøren eller lav undersøgelsesvolumen i det enkelte center er også mulige risikofaktorer [9].

Omvendt er biliær intervention hos patienter med eksisterende biliær sfinkterotomi en lavrisikoprocedure, da sfinkterotomien letter kanylering af galdevejene betragteligt, hvorved risikoen for kanylering,

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP) er en uundværlig procedure i behandlingen af pancreas- og galdevejslidelser, men den er forbundet med anselig morbiditet pga. post-ERCP-pankreatitis (PEP) og i yderste konsekvens mortalitet.
- ▶ Patientselektion, risikostratificering og risikoreducerende tiltag kan betydeligt nedsætte risikoen for PEP.
- ▶ Rutinemæssig rektal administration af diclofenac, perioperativ administration af Ringers laktat og evt. anlæggelse af stent i pancreasgangen kan gøre ERCP til en mere sikker procedure.

traumatisering og kontrastinjektion i pancreasgangen reduceres. Ligeledes betragtes ERCP hos patienter med kronisk pankreatitis som en lavrisikoprocedure i forhold til PEP. Dette gælder især patienter med kalkifikationer, fibrose, nedsat eksokrin funktion og høj alder [10]. Patienter med malignitet i caput pancreatis lader ydermere til at være relativt beskyttet mod PEP [11].

Patienter, der på baggrund af enten patientrelaterede eller formodede procedurerelaterede risikofaktorer er i højrisiko for at få PEP, anbefales behandlet på ekspertcentre eller i tæt samarbejde med en højvolumenendoskopør [12]. Et andet alternativ til højrisikostenpatienter er at undlade ERCP og i stedet henvise til centre med mulighed for og erfaring med udførelse af laparoskopisk kolecystektomi med peroperativ kolangioskopi eller *rendezvous*-ERCP peroperativt, hvorved komplikationer relateret til kanyleringsforsøg undgås.

RISIKOREDUCERENDE TILTAG

Administration af nonsteroid antiinflammatoriske præparater

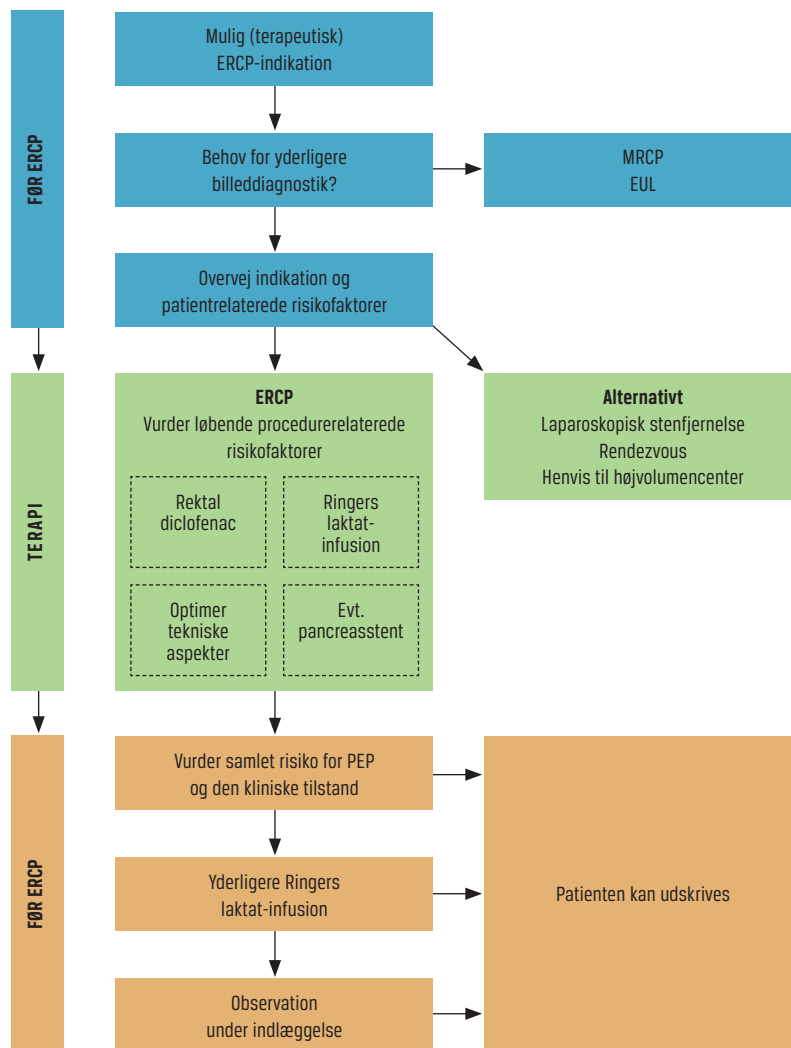
Profylaktisk, rektal administration af de nonsteroid antiinflammatoriske præparater (NSAID) indometacin og diclofenac udgør det hidtil største fremskridt inden for forebyggelse af PEP. Den eksakte virkningsmekanisme er ukendt, men det formodes, at disse nonselektive cyclooxygenasehæmmere reducerer risikoen for PEP, idet de hæmmer produktionen af fosfolipase A2, prostaglandin og neutrofil-endotel-interaktion. Dermed hæmmes den inflammatoriske kaskadereaktion, der er karakteristisk for udvikling af akut pankreatitis. Både nationale og internationale studier har vist, at periprocedural, rektal administration af 100 mg indometacin eller diclofenac effektivt reducerer risikoen for PEP med 40-70%, men i de fleste større studier har man udelukkende inkluderet højrisikopatienter [3, 13, 14]. Siden har et stort randomiseret kontrolleret studie (RCT) med uselektede patienter og flere metaanalyser vist, at rektalt administreret indometacin eller diclofenac effektivt reducerer risikoen for PEP, uanset patientens risikoprofil og risikoen ved proceduren [15, 16]. Ligeledes anbefaler European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), at NSAID gives til alle patienter, der undergår ERCP [17]. I lyset af den ekstremt lave risiko- og bivirkningsprofil, der er forbundet med engangsadministration af NSAID, og den overbevisende effekt synes det at være givet, at alle patienter, der undergår ERCP og ikke har kontraindikationer mod anvendelsen af NSAID, bør modtage PEP-profylakse i denne form. Optimal timing af administration (umiddelbart præ-, peri-, eller postproceduralt) synes fortsat at være uafklaret.

Anlæggelse af pancreasstent

Anlæggelse af pancreasstent (PS) har vist sig effektivt

FIGUR 1

Beslutningsalgoritme for pankreatitisprofylakse i forbindelse med endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi.



ERCP = endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi; EUL = endoskopisk ultralyd; MRCP = MR-kolangiopankreatikografi; PEP = post-ERCP-pankreatitis.

at reducere risikoen for PEP med 50-70% hos højrisikopatienter [18]. Dette formodes at være en effekt af den reducerede risiko for trykstigning i pancreasgangen og dermed præmatur enzymaktivering. Både ESGE og den amerikanske pendant anbefaler profylaktisk PS-anlæggelse hos højrisikopatienter og ved højrisikoprocedurer [17, 19]. Ulemper og risici forbundet med anlæggelse af PS inkluderer risiko for yderligere skade på pancreasgangen, stentmigration og omkostninger forbundet med PS-fjernelse [20].

Indgift af Ringers laktat

Aggressiv periprocedural administration af Ringers laktat har også vist sig at reducere risikoen for PEP. Risiko-



TABEL 2

Patient- og procedurerelaterede risikofaktorer for post-endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi-pankreatitis [7].

<i>Patient</i>
Kvinde
Yngre patient
Normalt bilirubinniveau
Tidligere akut pankreatitis
Fravær af kronisk pankreatitis
Naiv papil
<i>Procedure</i>
Svær kanylering
Kontrastindgift i pancreasgangen
Gentagne kanyleringer af pancreasgangen
Ampulektomi
Ballondilatation af intakt biliær sfinkter
Sfinkterotomi

reduktionen på ca. 50% formodes at kunne tilskrives opretholdelse af sufficient perfusion, intracellulær pH-optimering og vævsoxygenation af pancreasvævet [21, 22]. Den optimale indgiftsvolumen undersøges fortsat, men i et stort RCT fra den hollandske pankreatitis-gruppe afprøver man ud fra den eksisterende litteratur et regime med administration af 20 ml/kg/time over 60 min fra procedurens begyndelse, efterfulgt af 3 ml/kg/time i de efterfølgende otte timer [23].

Optimering af endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi-procedurer og -teknikker

Skånsom og atraumatisk ERCP-teknik især under initial kanylering er af afgørende betydning for at reducere risikoen for PEP. Selvom mange af de i Tabel 1 nævnte procedurerelaterede risikofaktorer er uundgåelige, og visse højrisikointerventioner helt nødvendige for at

opnå det ønskede kliniske resultat, er der flere strategier, der kan anvendes for at reducere risikoen for PEP betragteligt.

Guidewireassisteret kanylering reducerer risikoen for svær kanylering og kontrastinjektion i pancreasgangen. Der anvendes en tynd, hydrofil og blød spids til at eksplorere papillen, herefter indføres papillotomikateret over denne, og der injiceres kontrast i det intenderede gangsystem første gang. Idet guidewiren er tyndere og blødere end papillotomikateret, er det ofte nemmere at manøvrere den gennem en snæver papil eller atypisk vinklet distal ductus choledochus-åbning. Den mindre hårdhændede teknik reducerer formentlig risikoen for kontrastinjektion i pancreasgangen eller intramuralt betragteligt [24].

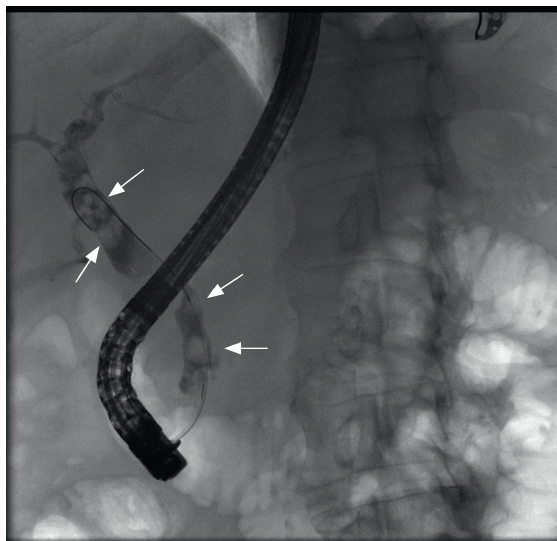
Der synes ydermere at være belæg for at anbefale *short wire*-teknik, hvor endoskopøren selv kontrollerer indføringen af guidewiren og dermed kan reagere på taktile feedback og formentlig reducere risikoen for pancreasskade og PEP [25].

Når initial kanylering af ductus choledochus ikke er succesfuld, og guidewiren uintenderet, men hyppigt forekommende, passerer til pancreasgangen, kan dobbeltwireteknikken anvendes. Her efterlades guidewiren i pancreasgangen, hvormed sammenløbet af de to gangsystemer udrettes. Herved vil wiren partielt okkludere pancreasgangen og fungere som en vektor ved gennemlysning. Dette letter efterfølgende kanylering af choledochus med endnu en guidewire ved siden af den i pancreasgangen. Dobbeltwireteknikken øger dog også risikoen for PEP, idet kanylering af pancreasgangen med guidewire i sig selv øger risikoen for PEP [26]. I denne forbindelse er der evidens for at anlægge en profylaktisk stent i pancreasgangen over den efterladte wire [27].

Alternative kanyleringsteknikker inkluderer: kanylering ved siden af en pancreasstent, *precut*-sfinkterotomi med nålepapillotomi, transpankreatisk septumotomi (sfinkterotomi fra pancreasgangen) og fistulotomi. Selvom man i flere RCT'er har forsøgt at afdække, hvilken metode der er mest anvendelig, synes den eneste gennemgående konklusion at være, at disse teknikker skal anvendes tidligt i udfordrende procedurer frem for gentagne forsøg på kanylering [28]. Da man med *precut*-sfinkterotomi i sagens natur skærer i blinde, bør denne procedure foretages af endoskopører med adækvat ekspertise. ESGE anbefaler, at teknikken kun anvendes af endoskopører, der har mere end 80% succesrate med standardkanyleringsteknik [29].

Andre strategier for at reducere PEP inkluderer at begrænse frekvensen og volumen af kontrastinjektion i pancreasgangen og at undgå ballondilatation af en intakt sfinkter. Hvis dette ikke er muligt, synes længerevarende ballondilatation (2-5 minutter kontra et minut) at reducere risikoen for PEP [30].

Kolangiogram fremstillet ved kontrastindgift. Der ses adskillige konkrementer i de dybe galdeveje (pile).



DISKUSSION OG KONKLUSION

ERCP som udelukkende diagnostisk værktøj er med indførelsen af moderne billeddiagnostik obsolet. Det er en hjørnesteen inden for aflastning og behandling af okklusionsikterus og er som værktøj i behandlingen af pancreas- og galdevejslidelser helt uundværligt. Det er dog en modalitet, der er forbundet med en anseelig morbiditet og i yderste konsekvens mortalitet. Der er i løbet af de senere år identificeret en række enkeltstående både patient- og procedurerelaterede risikofaktorer for udvikling af PEP, hvilket fremover vil kunne gøre det muligt at skræddersy behandlingen til den enkelte patient, herunder erstatte ERCP med laparoskopisk assisterede procedurer hos højrisikopatienter. Der er nu god evidens for, at korrekt timing af rektal behandling med NSAID og perioperativ væsketerapi kan reducere incidensen af PEP. Anlæggelse af PS synes ligeledes at have en fast plads fremover. Især væsketerapi og korrekt timing af NSAID synes at være enkle tiltag, der ved rutinemæssig administration vil kunne reducere antallet af PEP fremover.

Vi ved nu, at risikoen for PEP kan modificeres, men målet må på længere sigt være at eliminere risikoen. Adskillige tiltag kan være et skridt på vejen, bl.a. oprettelse af en (inter)national database og standardiseret teoretisk såvel som praktisk certificering af endoskopørerne.

SUMMARY

Bonna Leerhøj, Jakob von Halling Regeur, B. Joseph Elmunzer & Srdan Novovic:

Simple ways of reducing the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis
Ugeskr Læger 2019;181:V10180721

The most common and potentially devastating complication of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) remains post-ERCP pancreatitis (PEP). Recent advances in prophylaxis have reduced but not eliminated the risk of PEP. This review aims at providing an evidence-based, clinically applicable approach to PEP-prevention through patient selection, risk assessment, optimisation of procedural techniques, and multimodality prophylaxis

KORRESPONDANCE: Bonna Leerhøj. E-mail: bonna.leerhoey@regionh.dk

ANTAGET: 31. januar 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 15. april 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Camilla Møller Vorsholt takkes for gennemlæsning af manuskriptet.

LITTERATUR

1. Operationer eSundhed.dk: Sundhedsdatastyrelsen, 2018. www.esundhed.dk/sundhedsregistre/LPR/Sider/LPR03_Tabel.aspx?&rp:B_Operation=-1&rp:B_Operation2=1# (3 jan 2019).
2. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2015;81:143-9.
3. Leerhøj B, Nordholm-Carstensen A, Novovic S et al. Diclofenac is associated with a reduced incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: results from a Danish cohort study. *Pancreas* 2014;43:1286-90.
4. Yang C, Zhao Y, Li W et al. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs administration is effective for the prevention of post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology* 2017;17:681-8.
5. 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;62:102-11.
6. Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003;139:547-57.
7. Chen JJ, Wang XM, Liu XQ et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years. *Eur J Med Res* 2014;19:26.
8. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:425-34.
9. Masci E, Mariani A, Curioni S et al. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy* 2003;35:830-4.
10. Laugier R, Bernard JP, Berthezene P et al. Changes in pancreatic exocrine secretion with age: pancreatic exocrine secretion does decrease in the elderly. *Digestion* 1991;50:202-11.
11. Banerjee N, Hilden K, Baron TH et al. Endoscopic biliary sphincterotomy is not required for transpapillary SEMS placement for biliary obstruction. *Dig Dis Sci* 2011;56:591-5.
12. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:139-47.
13. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012;366:1414-22.
14. Lyu Y, Cheng Y, Wang B et al. What is impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2018;18:106.
15. Luo H, Zhao L, Leung J et al. Routine pre-procedural rectal indomethacin versus selective post-procedural rectal indomethacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:2293-301.
16. Shen C, Shi Y, Liang T et al. Rectal NSAIDs in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in unselected patients: systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2017;29:281-90.
17. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – updated June 2014. *Endoscopy* 2014;46:799-815.
18. Mazaki T, Mado K, Masuda H et al. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol* 2014;49:343-55.
19. Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc* 2017;85:32-47.
20. Chahal P, Baron TH, Petersen BT et al. Pancreatic stent prophylaxis of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: spontaneous migration rates and clinical outcomes. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2007;53:225-30.
21. Buxbaum J, Yan A, Yeh K et al. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:303-7.
22. Zhang ZF, Duan ZJ, Wang LX et al. Aggressive hydration with lactated Ringer solution in prevention of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:e17-e26.
23. Smeets X, da Costa DW, Fockens P et al. Fluid hydration to prevent post-ERCP pancreatitis in average- to high-risk patients receiving prophylactic rectal NSAIDs (FLUYT trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19:207.
24. Tse F, Yuan Y, Moayyedi P et al. Guidewire-assisted cannulation of the common bile duct for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD009662.
25. Buxbaum J, Leonor P, Tung J et al. Randomized trial of endoscopist-controlled vs. assistant-controlled wire-guided cannulation of the bile duct. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1841-7.

26. Nakai Y, Isayama H, Sasahira N et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in wire-guided cannulation for therapeutic biliary ERCP. *Gastrointest Endosc* 2015;81:119-26.
27. Ito K, Fujita N, Noda Y et al. Can pancreatic duct stenting prevent post-ERCP pancreatitis in patients who undergo pancreatic duct guidewire placement for achieving selective biliary cannulation? *J Gastroenterol* 2010;45:1183-91.
28. Cennamo V, Fuccio L, Zagari RM et al. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? *Endoscopy* 2010;42:381-8.
29. Testoni PA, Mariani A, Aabakken L et al. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* 2016;48:657-83.
30. Liao WC, Tu YK, Wu MS et al. Balloon dilation with adequate duration is safer than sphincterotomy for extracting bile duct stones: a systematic review and meta-analyses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1101-9.