

16. Vuylsteke RJCLM, van Leeuwen PAM, Staius Muller MG et al. Clinical outcome of stage I/II melanoma patients after selective lymph node dissection: long term follow-up results. *J Clin Oncol* 2003;21:1057-65.
17. Thompson JF, Niewind P, Uren RF et al. Single-dose isotope injektion for both preoperative lymphoscintigraphy and intra-operative identification in melanoma patients. *Melanoma Res* 1997;7:500-6.
18. Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel node lymphadenectomy for melanoma: past, present and future. *Ann Surg Oncol* 2001;8(suppl. 9): 22S-8S.
19. Morton DL, Thompson JF, Essner R et al. Validation of the accuracy of intra-operative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma – a multicenter trial. *Ann Surg* 1999;230:453-65.
20. McMasters KM. The Sunbelt Melanoma Trial. *Ann Surg Oncol* 2001;8(suppl. 9):41S-3S.

Kan endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi gøres til en sikker procedure?

Overlæge, Mark Berner Hansen, overlæge Bo Pilsgaard & overlæge Søren Meisner

H:S Bispebjerg Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling K

Resume

Baggrund: Endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi (ERCP) er en højrisikoprocedure. Formålet med dette studie var at beskrive 30-dagesmorbiditets- og mortalitetsraten efter ERCP i et center med trænedede endoskopikere og med en restriktiv udvælgelse af patienter til proceduren.

Materiale og metode: Der blev foretaget en analyse af vores database, der er en prospektiv, fortløbende, detaljeret registrering af alle patienter, der får foretaget ERCP. Analysen omfattede alle ERCP-procedurer, der blev foretaget i løbet af treogethalvt år. Alle ERCP-procedurer blev foretaget (78%) eller superviseret (22%) af erfarne ERCP-endoskopikere. Alle patienter blev inkluderet, og alle data blev kontrolleret ved journalgennemgang.

Resultater: Der blev inkluderet 634 procedurer på 516 patienter. Medianalderen var 67 år, og 74% af patienterne blev klassificeret med risikoscore American Society of Anaesthesiology physical status (ASA) 1 eller ASA 2. Kun 5% af procedurerne måtte opgives. Procedurerne inkluderede terapi hos 76% og kun diagnostik hos 19%. Den specifikke ERCP-relaterede morbiditetsrate var 6,9% og den specifikke ERCP-relaterede mortalitetsrate var kun 0,3%. Fraset *pre-cut*-teknikken kunne der ikke påvises nogen risikofaktorer for udvikling af komplikationer i forbindelse med ERCP-proceduren.

Konklusion: Dette studie giver indtryk af, at ERCP er en relativ sikker procedure i øvede hænder, særligt når der fortages grundig patientseleksion på restriktive indikationer. Vore data understreger nødvendigheden af omfattende registrering af ERCP-procedurer og en sufficient uddannelse og supervision af endoskopikere.

Endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi (ERCP) er hjørnестenen i behandling af sygdomme i galdeveje og pancreas. ERCP anses for at være en højrisikoprocedure med en

procedurerelateret morbiditet og mortalitet på op mod henholdsvis 10% og 1% [1-5].

Forståelse for de patientrelaterede og de procedurerelaterede risikofaktorer er af største betydning for at nedbringe morbiditets- og mortalitetsraterne efter ERCP. Som følge heraf rekommanderes det nu, at der anvendes mere restriktive indikationer for ERCP (terapeutisk over for diagnostisk). Diagnostisk ERCP skal derfor kun udføres hos patienter med akut biliær sepsis eller hos patienter, der allerede er udredt med mindre invasive procedurer såsom transabdominal ultralyd (UL), magnetisk resonans-kolangiopankreatikografi (MRCP) eller endoskopisk ultralyd [6-9]. Imidlertid mangler vi fortsat at få afklaret følgende: Hvem skal udføre ERCP, og hvordan kan vi reducere den ERCP-relaterede morbiditet og mortalitet [10]. I flere nyligt publicerede studier gives der en række forslag til tiltag netop for disse forhold [9-12]. Tilbage er dog stadig problemet med, i hvilken udstrækning selve den lokale organisering på endoskopiafsnittet og endoskopikernes ekspertise influerer på morbiditets- og mortalitetsraten, og hvordan man bedst monitorerer sådanne forhold.

Vi har designet en detaljeret database med det overordnede mål at kunne udføre kvalitetsstudier og løbende monitorere komplikationer med relation til ERCP og andre endoskopiske procedurer.

Formålet med dette studie var at undersøge 30-dages-morbiditets- og mortalitetsraten efter ERCP på vor afdeling og vurdere risikofaktorer herfor.

Materiale og metoder

Vi analyserede vor elektroniske database (godkendt af Datatilsynet), som indeholder prospektiv registrering af alle patienter, der har fået foretaget ERCP på vores afdeling. Analysen inkluderede alle patienter og procedurer over en treoghalvtårsperiode (1998-2001). I umiddelbar forlængelse af ERCP-proceduren indtastede endoskopikeren detaljer i

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

database. Færdiggørelse af registrering og yderligere sikring af høj datavaliditet blev foretaget blandedt af den ene af denne artikels forfattere, som er speciallæge med betydelig endoskopisk erfaring, men kun nogen erfaring med selve ERCP-proceduren. Samme person forestod 30 dages opfølgning ud fra patientjournaler og Landspatientregistret. For hver procedure blev der foretaget en evaluering af, i hvilken grad eventuelle opståede komplikationer kunne relateres til selve proceduren. For at sikre høj datavaliditet blev patientoplysningerne kontrolleret to gange, før data blev indtastet i databasen.

Definitioner

Definitionerne er fastlagt i forbindelse med dette studie. En erfaren ERCP-endoskopiker defineres som en, der selvstændigt har udført flere end 100 procedurer, mens en særligt erfaren ERCP-endoskopiker defineres som en, der selvstændigt har udført flere end 500 procedurer. ERCP blev defineret som akut, såfremt den blev foretaget inden for 24 timer efter indlæggelse. ERCP blev betragtet som alene diagnostisk, såfremt der kun blev injiceret kontrast i galdeveje og/eller i pancreas' gangsystem, uden at der blev foretaget yderligere (Tabel 1).

Komplikationer til ERCP blev defineret i henhold til de gængse internationale standarder [13-15]. Vi definerede enhver hændelse, som ændrede patientens helbred i negativ retning, og som opstod inden for 30 dage efter ERCP-proceduren, som værende en ERCP-relateret komplikation. Komplikationsrater blev defineret som procentandel af det totale antal procedurer (Tabel 2).

Data og statistik

Data præsenteres som middelværdier eller som procent af det totale antal ERCP-procedurer medmindre andet angives. Pearsons χ^2 -test blev anvendt til påvisning af eventuelle risikofaktorer. En p-værdi $< 0,05$ blev anset for at være signifikant.

Resultater

Endoskopikerkarakteristika

Alle ERCP-procedurer blev foretaget (497 ud af 634, 78%) eller superviseret (250 ud af 634, 22%) af fire erfarne endoskopikere, hvoraf den ene var særlig erfaren. Den særlig erfarne endoskopiker foretog 39% (250 ud af 634) af procedurerne.

Patientkarakteristika

Sekshundrede og fireogtredivede konsekutive procedurer blev foretaget på 516 patienter, og de vigtigste karakteristika vedrørende patienter og de udførte procedurer fremgår af Tabel 1. Den mediane patientalder var 67 år. De fleste patienter var kvinder. Der kunne ikke påvises nogen relation mellem risiko for at få komplikation i forbindelse med ERCP og alder under 60 år ($p = 0,43$) eller alder under 40 år ($p = 0,15$) endsige patientens køn (data ikke vist).

Patienterne blev klassificeret i henhold til deres ASA-

Tabel 1. Demografiske data for patienterne og endoskopisk retrograd kolangio-pankreatikografi-procedureerne.

Karakteristika	Værdier, % (antal/total antal)
Kvinder	62 (320/516)
Medianalder, år (spændvidde)	67 (18-96)
ASA I	41 (260/634)
II	33 (211/634)
III	23 (146/634)
IV	3 (17/634)
Akut procedure	8 (53/634)
Terapeutisk procedure	76 (483/634)

ASA: American Society of Anaesthesiology physical status.

Tabel 2. Komplikationer efter endoskopisk retrograd kolangio-pankreatikografi (ERCP).

Komplikationer	Procentandel af procedurer (antal/total)
Total ERCP-relateret morbiditet	6,9 (44/634)
Total ERCP-relateret mortalitet	2,0 (13/634)
Specifik ERCP-relateret morbiditet	6,9 (44/634)
Specifik ERCP-relateret mortalitet	0,3 (2/634)
Kolangitis	2,7 (16/634)
Pankreatitis	2,0 (15/634)
Blødning	0,8 (5/634)
Respirationsinsufficiens	0,5 (3/634)
Cerebral katastrofe	0,3 (2/634)
Perforation	0,2 (1/634)
Kardial katastrofe	0,2 (1/634)
Tromboembolisk katastrofe	0,0 (0/634)
Kolecystitis	0,0 (0/634)
Andre (fastsiddende stenfanger)	0,2 (1/634)

gruppe (ASA = American Society of Anaesthesiology physical status). Hovedparten af patienterne (74%) blev klassificeret til ASA-gruppe 1 eller 2. Der kunne ikke påvises nogen statistisk signifikant relation mellem hyppigheden af komplikation og patientens ASA-gruppe, blodværdier af leverenzymmer, amylase, koagulationsfaktorer eller det forhold, at patienten tidligere havde fået udført kirurgi i den øvre del af abdomen, eller om ERCP-proceduren foregik i universel anæstesi eller kun med sedation (data ikke vist).

Karakteristik af ERCP-procedurer

Indikationerne for ERCP-procedurene, de diagnostiske fund og evt. samtidig terapi var i overensstemmelse med, hvad der sædvanligvis rapporteres om i den internationale litteratur (data ikke vist). Den hyppigste indikation for ERCP-procedure var forhøjede blodværdier af leverenzymmer med samtidig klinisk ikterus eller anden procedure (UL og MRCP), som gav mistanke om obstruktion af de dybe galdeveje (data ikke vist).

De diagnostiske fund, der blev gjort, er angivet i det føl-

Tabel 3. Fatale forløb efter endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi.

Komplikation, køn, alder, ASA-gruppe	Forløb
Patient nr. 1: perforation, hankøn, 69 år, ASA 1	Mistanke om pancreastumor. Efter <i>pre-cut</i> udførtes der sfinkterotomi og udhæntning af sten fra ductus choledochus. På andendagen udvikledes der sepsis og uræmisymptomer hos patienten. Der blev foretaget laparotomi, og man fandt cholangios, som dræbebehandledes. Man fik ikke fundet galdevejsperforationen, og patienten fik multiorgansvigt og døde på trettedagedagen
Patient nr. 2: cerebral katastrofe, hunkøn, 89 år, ASA 3	Mistanke om choledochussten. Der udførtes sfinkterotomi, hvorefter stenen kunne fjernes. På andendagen fik patienten svær cerebral katastrofe og døde på fjerdedagen

ASA: American Society of Anaesthesiology physical status.

gende med aftagende hyppighed: normalt galdegangssystem og/eller pancreasgangsystem, striktur i ductus hepaticus communis/choledochus, ductus hepaticus eller ductus pancreaticus, intrahepatisk eller papillær tumor, sten i dybe galdeveje og sten i galdeblære. Behandlingen under ERCP-proceduren er angivet i det følgende med aftagende hyppighed: placering af endoprotese, sfinkterotomi med eller uden fjernelse af sten og endelig fjernelse af endoprotese (data ikke vist). Raten af *pre-cut* var på 5% (33 ud af 634). Trods den lave *pre-cut*-rate, så var *pre-cut*-teknikken forbundet med en signifikant ($p = 0,01$) komplikationsrisiko på 15% (fem ud af 33: tre blødninger, en perforation og en pankreatitis). Af disse komplikationer bevirkede en fatalt forløb (se patient 1 i Tabel 3).

Medicinering indeholdt: 1) sedation med et benzodiazepinpræparat (midazolam) givet umiddelbart inden proceduren, 2) muskelrelaksantia (butylscopolamin eller glucagon) for at hæmme den duodenale peristaltik eller 3) begge givet under proceduren.

Hovedparten af ERCP-procedurene var terapeutiske (76%), og kun i 5% af procedurene kunne man ikke få adgang til det ønskede gangsystem. I 42% af procedurene blev der udført sfinkterotomi.

Komplikationer (mortalitet og morbiditet)

Detaljer om komplikationerne er anført i Tabel 2. Det var kun et lille antal af komplikationerne, der opstod under eller umiddelbart efter selve ERCP-proceduren (syv ud af 44, 16%). Den totale og den specifikke ERCP-relaterede komplikationsrate var begge 6,9%, mens den totale ERCP-relaterede mortalitet var 2%. Ni af de 11 dødsfald indtraf hos patienter med svært fremskreden pancreascancer, og de to sidste dødsfald skyldtes duodenal perforation og cerebral katastrofe. Derfor er den specifikke ERCP-relaterede mortalitet kun 0,3%. I et andet nyligt publiceret dansk studie med lignende patientmateriale og studiekriterier [16] fandtes der højere total 30-dages

ERCP-relateret morbiditet (15,8%) og specifik ERCP-relateret mortalitet (1%).

De specifikke ERCP-relaterede komplikationer i vort materiale skyldtes hovedsagligt pankreatitis og kolangitis, som er alvorlige komplikationer [14], mens alle de andre komplikationer var sjældne. Der blev ikke påvist komplikationer i form af trombose eller kolecystitis.

Diskussion

I dette studie er der fokuseret på komplikationsrater (mortalitet og mortalitet) i relation til ERCP-procedurer udført af fire erfarne endoskopikere. Opgørelsen er foretaget på baggrund af journalgennemgang og registerdata, men uden direkte henvendelse til patienterne, patienternes egen læge eller udenlandske hospitaler efter udskrivelse. Derfor er det muligt, at de reelle komplikationsrater i vort materiale er højere end angivet. Trods disse forbehold sætter vore resultater spørgsmålstegn ved det »faktum«, at ERCP altid er relateret til høje komplikationsrater. Studiets resultater tyder endda på, at selv terapeutisk ERCP kan gøres til en relativ sikker procedure. Herudover støtter vort studie det generelt accepterede koncept om at minimere antallet af diagnostiske ERCP-procedurer. Vort og andre nævnte studier understøtter herudover vigtigheden af en fortløbende, prospektiv, detaljeret registrering af ERCP-procedurer for at sikre acceptable succesrater og komplikationsrater for ERCP-proceduren og dermed tilfredsstillende resultater for patienter og samfund. Endvidere underbygger vores data det vigtige i sufficient optræning og fortløbende supervision af endoskopikere, der foretager ERCP-procedurer.

Der findes mange publicerede opgørelser over risikoen for forskellige typer af komplikationer i forbindelse med ERCP-proceduren. Der er stor forskel på de rapporterede komplikationsrater. Disse store forskelle kan skyldes forskelle i patientmaterialet, studiedesignet, dataindsamlingen, indikationen for ERCP, definitionen af komplikation, operatorerfaringen, centerstørrelsen, andelen af terapeutiske versus diagnostiske procedurer og andelen af akutte versus elektive indgreb. Sammenligning af resultaterne fra de forskellige studier er derfor indlysende problematisk. Vi har forsøgt at vælge de mest sammenlignelige og valide studier til sammenligning med vore resultater.

Kommentar til patientkarakteristika

Antallet af patienter, alderssammensætning og kønsfordeling samt risikoklassifikation (ASA gruppe) er fuldt sammenligneligt med materialet i de fleste tidligere publicerede studier [1, 4, 17].

Kommentar til ERCP-karakteristika

Indikationen for at udføre ERCP var oftest terapeutisk. Dette baseredes på abnorm biokemi eller ved billeddannende medier (UL/MRCP), som gav mistanke om obstruktion af dybe galdeveje eller pancreasgangsystemet.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Kommentar til endoskopikerne

I flere procedurer har man kunnet påvise en sammenhæng mellem endoskopikerens erfaring og antallet af specifikke komplikationer i forbindelse med ERCP [9, 10]. Imidlertid er der også rapporteret om komplikationsrater så høje som 7,7% på en specifik ERCP-procedure som sfinkterotomi. Endvidere synes det, som om succesraten falder, og komplikationsraten stiger, når ERCP-proceduren udføres på »ekspertcentre«. Dette forhold er nok udtryk for forskelle i sværhedsgraden for de udførte ERCP-procedurer, manglende erfaring med netop de komplicerede tilfælde og forskelle i registreringen af komplikationerne til ERCP (retrospektiv/prospektiv opgørelse) [15].

De fire endoskopikere i dette studie var alle erfarne i komplicerede terapeutiske ERCP-procedurer. Den lave ERCP-relaterede morbiditet (6,9%), mortalitet (0,2%) og antal mislykkede forsøg (5%) skyldes derfor ganske givet det høje faglige niveau hos endoskopikerne og deres supervision, når mindre erfarne endoskopikere udførte ERCP-proceduren. Dette kan måske yderligere forklares ved en skånsom teknik ved kanylering med f.eks. undladelse af kontrastinjektion, før kanyleringskateteret er sikkert placeret i de dybe galdeveje, samt undgåelse af *pre-cut* og pankreatisk sfinkterotomi. Disse forhold er med til at minimere risikoen for utilsigtet kontrastinjektion i pancreas' gangsystem og dermed risikoen for post ERCP-pankreatitis.

Kommentar til komplikationer

I mange studier har man kunnet påvise flere forskellige risikofaktorer for, at der udvikles komplikationer i forbindelse med ERCP-proceduren. Som et eksempel kan nævnes, at risikofaktorer for at få pankreatitis menes at være: hunkøn, alder under 60 år, pankreatografi, pankreatisk sfinkterotomi, tidligere pankreatitis, forkalkninger i pancreasgangen (tegn på kronisk pankreatitis), manglende dilatation af dybe galdeveje, fravær af sten i dybe galdeveje og formentlig også endoskopikerens teknik og erfaring [12]. Vi kunne ikke påvise nogen risikofaktorer for udvikling af komplikationer i forbindelse med ERCP ud over *pre-cut*. Særlig skal det nævnes, at der ikke kunne påvises nogen signifikant kønsafhængig forskel i risikoen for at få komplikationer efter ERCP ($p = 0,15$). Dette er i modsætning til et lignende studie, hvori man påviste en signifikant øget risiko for post ERCP-pankreatitis hos kvinder. Vi fandt heller ingen sammenhæng mellem komplikationer og alder, hvilket stemmer overens med resultaterne af de fleste andre studier [17]. Årsagen til den manglende sammenhæng mellem ASA-klasse og komplikationsrate er uvis, men kunne skyldes den komplikationsforebyggende effekt af tæt monitoring/observation under og efter proceduren.

I overensstemmelse med resultaterne i de fleste andre studier så udgjorde galdevejsfinkterotomi ikke en risikofaktor. Dette forhold kan måske også forklares med, at denne risiko skulle reduceres ved øget endoskopisk ekspertise og ved

restriktiv indikation [3]. I vort studie fandtes en lav rate af udførte *pre-cut* med øget risiko for komplikationer herefter, som det også har kunnet fastslås af andre [17]. Dette understreger, at brugen af *pre-cut* skal holdes på et minimum.

Pankreatitis

Klinisk betydende akut pankreatitis er en hyppig (1-13%) og frygtet komplikation i forbindelse med ERCP. I vort studie udvikledes der kun pankreatitis efter ERCP hos 2%, og hos ingen førte det til dødelig udgang. Alle tilfælde var lette og krævede ikke yderligere intervention. Patogenesen for udvikling af post ERCP pankreatitis er ikke klarlagt, men skyldes formentlig en præmatur intracellulær aktivering af proteolytiske enzymer. Talrige risikofaktorer for post ERCP-pankreatitis er påvist (**Tabel 4**) [11]. Forebyggelse af beskadigelse af pancreas i forbindelse med ERCP må derfor indeholde både patientrelaterede og procedurerelaterede tiltag. I **Tabel 5** er de medicinske tiltag, som er forsøgt, og effekten af dem angivet. Mange af disse tiltag baseres på antagelsen om, at patienterne befinder sig i en akut eller kronisk tilstand med lokal og/eller systemisk inflammation med deraf følgende øget risiko for

Tabel 4. Risikofaktorer i forbindelse med postendoskopisk retrograd kolangio-pankreatikografi-pankreatitis.

Patientrelateret	Procedurerelateret
Hunkøn	Traumatisk kanylering af sphincter Oddi
Manglende tegn på kronisk pankreatitis	Gentagne kontrastinjektioner i pancreas
Normal diameter af ductus choledochus	Pankreatisk sfinkterotomi
Normal serumbilirubin	Endoskopikerens erfaring
Tidligere pankreatitis	Ballondilatation af sphincter
Muligvis ung alder	Muligvis <i>pre-cut</i> -sfinkterotomi

Referencer: [11, 12, 17, 18].

Tabel 5. Lægemidler forsøgt anvendt til forebyggelse af postendoskopisk retrograd kolangio-pankreatikografi-pankreatitis.

Lægemiddel	Primære mekanisme	Effekt
Allupurinol	Antiinflammatorisk	Ingen
Antibiotika	Antiinfektøs og antiinflammatorisk	Ingen
Botulinumtoksin i papil	Relaksation af sphincter Oddi	Ingen
Gabapentin	Antiinflammatorisk	Uafklaret
Heparin	Ukendt	Ingen
Interleukin 1-antagonist	Antiinflammatorisk	Ingen
Interleukin 10	Antiinflammatorisk	Ingen
Lidokain-spray på papil	Relaksation af sphincter Oddi	Ingen
Nifedipin	Relaksation af sphincter Oddi	Ingen
Nitroglycerin	Relaksation af sphincter Oddi	Uafklaret
NSAIDs	Antiinflammatorisk	Ingen
Octreotid	Antiinflammatorisk	Ingen
Prednison	Antiinflammatorisk	Ingen
Somatostatin	Antiinflammatorisk	Uafklaret
Serotonin-antagonister	Antiinflammatorisk	Ukendt
TNF α -antagonist	Antiinflammatorisk	Ingen

NSAIDs = *nonsteroidal antiinflammatory drugs*; TNF = tumornekrosefaktor. Reference: [5].

specielt post ERCP-pankreatitis [11]. Af procedurerelaterede tiltag synes kun anlæggelse af kort stent i ductus pancreaticus at kunne forebygge post ERCP-pankreatitis hos de patienter, der sfinkterotomeres for sphincter Oddi-dysfunktion. Herimod skal opvejres den risiko, der tages, såfremt det ikke lykkes at få anlagt stenten.

I vores studie kunne det ikke påvises, at lav alder, normale fund ved ERCP-proceduren, udførelse af sfinkterotomi eller hunkøn skulle være signifikante risikofaktorer for at få post ERCP-pankreatitis. Selv om muligheden for en statistisk type II-fejl foreligger for kvinder ($p = 0,15$), synes vore data dog at underbygge, at de ovenfor nævnte risikofaktorer ingen større betydning har, når ERCP-proceduren foretages af eksperter og på kun snævre indikationer.

Kolangitis og kolecystitis

Incidensen af septikæmi er signifikant øget ved tilstande med kolestase og i forbindelse med endoskopiske procedurer herunder specielt ERCP. Kolangitis er da også en relativt hyppigt forekommende komplikation i forbindelse med ERCP (5-7%), den er forbundet med betydelig morbiditet og er potentielt fatal. Flere faktorer har været nævnt som mulige udløsende årsager til kolangitis, kolestase, malignitet og insuffICIENT drænage af ductus choledochus samt endelig anvendelse af *pre-cut*-teknik [17]. I vores studie fik kun 2,7% post ERCP-kolangitis. Akut kolecystitis opstået efter ERCP er fundet at have sammenhæng med sfinkterotomi [17]. I vort materiale kunne vi ikke påvise et eneste tilfælde af kolecystitis. Umiddelbart kan dette ikke forklares. En mulighed kunne være, at alle højrisikopatienter i vort studie blev behandlet med antibiotikaprofylakse (500 mg cefotaxim) før ERCP-proceduren, hvilket er i overensstemmelse med, hvad man har gjort i flere andre studier, men i modstrid med hvad man har gjort i en meta-analyse. Vi antager, at kombinationen af antibiotikaprofylakse og en høj rate af sufficient drænage af galdegangene resulterer i den lave rate af infektiøse komplikationer.

Blødning

Blødning optrådte kun i 0,8% af ERCP-procedurerne, hvilket er lavt sammenlignet med ved andre lignende procedurer, hvor blødningsraterne ligger på 1-5% [1]. Det er velkendt, at brug af *pre-cut*, lille ERCP-volumen, koagulopati, kolangitis, fastsiddende choledochuskonkrement i papil, hurtig opstart af antikoagulationsbehandling efter ERCP og duodenale divertikler alle er tilstande, der disponerer for post ERCP-blødning. Den lave *pre-cut*-rate, konsekvent monitorering af koagulationsstatus og eventuel forbedring af denne er formentlig en stor del af forklaringen på den lave rate af blødningskomplikationer i vores serie. Andre årsager kunne være forskellige definitioner på post ERCP-blødning og påvisning af de sene blødninger (optræder 1-10 døgn efter ERCP-proceduren), som andrager omkring 50% af det totale antal blødninger.

Perforation

Perforation er en alvorlig komplikation i forbindelse med ERCP og opstod kun i 0,2% af procedurerne, hvilket igen er lavere end i de fleste andre undersøgelser (0,3-1%). Af disponerende faktorer for perforation ses også her *pre-cut*, uerfaren endoskopiker, endoprotese i galdegang, tilstedeværelsen af duodenale divertikler og tidligere Billroth II-resektion. Sædvanligvis erkendes perforationen under selve proceduren. Dette er gunstigt, idet sent erkendte perforationer har en betydelig højere mortalitet. I vor procedure fik en patient en perforation i forbindelse med et *pre-cut*, og uheldigvis erkendte man for sent denne komplikation, og patienten døde af multiorgansvigt (patienthistorie nr. 1 i Tabel 3).

Kardiovaskulær og respiratorisk svigt

Det er den gængse opfattelse, at kardiovaskulære og respiratoriske komplikationer er den største årsag til ERCP-relateret død. Incidensen af disse komplikationer er ca. 0,5%. Kun 1% af patienterne i vort materiale pådrog sig en af disse komplikationer (Tabel 2).

De kardiale komplikationer menes at opstå som følge af endokarditis i forbindelse med septikæmi og den stressudløste takykardi og deraf følgende mulige iskæmi og eventuelle infarkt [19]. Det er da også vist i et dansk studie, at incidensen af ERCP-udløst myokardieiskæmi kan reduceres ved at indgive et betaadrenoceptorblokerende præparat før proceduren [20]. De respiratoriske komplikationer opfattes at være udløst af bivirkninger i forbindelse med de anvendte sedativa og analgetika, specielt ved overdoseringer af disse. Vi registrerede ingen tilfælde, hvor det havde været nødvendigt at administrere antidoter til sedativa eller analgetika.

Endelig skal det bemærkes, at der ikke blev registreret nogen tilfælde af tromboemboliske komplikationer. Også her kunne forklaringen være det lave forbrug af sedativa og en deraf følgende bedre mulighed for tidlig mobilisation efter proceduren.

Død

Den totale ERCP-relaterede mortalitet var på 2%. Imidlertid skyldtes ni af de i alt 11 dødsfald avanceret pancreascancer. De sidste to dødsfald skyldtes en cerebral katastrofe og en perforation (Tabel 3). Den ERCP-relaterede mortalitet var derfor 0,3% og lignende resultater (0,1-0,6%) er opnået på andre centre med et stort ERCP-volumen og høj ekspertise [4].

Konklusion

Resultaterne af dette studie underbygger, at terapeutisk ERCP er en sikker procedure, så længe der anvendes høj grad af endoskopisk ekspertise med samtidig restriktive indikationer for proceduren og for patientudvælgelse. Desuden giver dette studie indtryk af, at en lav komplikationsrate i højere grad er afhængig af endoskopikerens teknik end af patientens præmorbide tilstand, alder og køn. Endelig underbygger vore

VIDENS KAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

data det forhold, at det er vigtigt at foretage en detaljeret registrering af forholdene omkring ERCP-proceduren, at reservere indgrebet til terapi og at sørge for grundig sidemandsoplæring af ERCP-endoskopikere.

Korrespondance: *Mark Berner Hansen*, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling K, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: mbh@dadlnet.dk

Antaget: 26. september 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Litteratur

- Freeman ML. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy: a review. *Endoscopy* 1997;29:288-97.
- Pedersen FM, Brandt CJ, Schaffalitzky de Muckadell OB. Choledocholithiasis. *Ugeskr Læger* 1998;160:6526-9.
- Huibregtse K. Complications of endoscopic sphincterotomy and their prevention. *N Engl J Med* 1996;335:961-3.
- Zinsser E, Hoffmann A, Will U et al. Success and complication rates of diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography – a prospective study. *Z Gastroenterol* 1999;37:707-13.
- Trap R, Adamsen S, Hart-Hansen O et al. Severe and fatal complications after diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective series of claims to insurance covering public hospitals. *Endoscopy* 1999;31:125-30.
- Adamek HE, Albert J, Weitz M et al. A prospective evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected bile duct obstruction. *Gut* 1998; 43:680-3.
- Materne R, van Beers BE, Gigot JF et al. Extrahepatic biliary obstruction: magnetic resonance imaging compared with endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2000;32:3-9.
- Farrell RJ, Noonan N, Mahmud N et al. Potential impact of magnetic resonance cholangiopancreatography on endoscopic retrograde cholangiopancreatography workload and complication rate in patients referred because of abdominal pain. *Endoscopy* 2001;33:668-75.
- Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K et al. ERCP-related perforations: risk factors and management. *Endoscopy* 2002;34:293-8.
- Mosca S. Is ERCP a procedure for all, the majority, or just a few endoscopist? *Gastrointest Endosc* 2001;54:140-2.
- Haber GB. Prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:100-3.
- Rabenstein T, Schneider HT, Nicklas M et al. Impact of skill and experience of the endoscopist on the outcome of endoscopic sphincterotomy techniques. *Gastrointest Endosc* 1999;50:628-36.
- Froehlich F, Gonvers JJ, Vader JP et al. Appropriateness of gastrointestinal endoscopy: risk of complications. *Endoscopy* 1999;31:684-6.
- Cotton PB. Outcomes of endoscopy procedures: struggling towards definitions. *Gastrointest Endosc* 1994;40:514-8.
- Fleischer DE. Better definition of endoscopic complications and other negative outcomes. *Gastrointest Endosc* 1994;40:511-4.
- Christensen M, Matzen P, Schulze S et al. Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2004;60:721-31.
- Loperfido S, Angelini G, Benedetti G et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1-10.
- Elbrønd H, Huniche B, Østergaard L et al. Sphincter Oddi dysfunktion. *Ugeskr Læger* 1989;151:2507-9.
- Christensen M, Rasmussen V, Schulze S et al. Vagal withdrawal during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:96-101.
- Rosenberg J, Overgaard H, Andersen M et al. Double blind randomised controlled trial of effect of metoprolol on myocardial ischaemia during endoscopic cholangiopancreatography. *BMJ* 1996;313(7052):258-261.

Begrænsninger i publikationsrettighederne i industriinitierede kliniske forsøg – sekundærpublikation

Overlæge Peter C. Gøtzsche, afdelingslæge Asbjørn Hróbjartsson, overlæge Helle Krogh Johansen, læge Mette T. Haahr, statistiker Douglas G. Altman & læge An-Wen Chan

H:S Rigshospitalet, Det Nordiske Cochrane Center, Centre for Statistics in Medicine, Oxford, United Kingdom, og Department of Medicine, University of Toronto, Ontario, Canada

Resume

I 22 ud af 44 industriinitierede kliniske forsøgsprotokoller fra 1994-1995 var det anført, at sponsoren enten ejede data eller skulle godkende manuskriptet; yderligere 18 protokoller havde andre begrænsninger. Derudover havde sponsoren adgang til indkommende data i 16 forsøg, og i yderligere 16 forsøg kunne sponsoren standse forsøget når som helst og af en hvilken som helst årsag. Dette fremgik ikke af nogen af publikationerne. Vi fandt lignende begrænsninger i publikationsretten i protokoller fra 2004.

Denne tætte sponsorkontrol over industriinitierede forsøg bør ændres.

Begrænsninger i kliniske forskeres publikationsrettigheder i industriinitierede forsøg er beskrevet [1, 2], men er hidtil blevet belyst i undersøgelser, der hovedsagelig var baseret på de adspurgtes erindringer og holdninger. Derfor kan omfanget have været undervurderet. Vi undersøgte forholdene direkte ved at sammenligne forsøgsprotokoller med de efterfølgende publikationer.

Metoder

Vi inkluderede samtlige 44 industriinitierede, randomiserede forsøg, som blev godkendt i 1994-1995 af De Videnskabssetiske Komitéer for København og Frederiksberg Kommuner, og som resulterede i en efterfølgende publikation [3]. Vi sam-