

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Antaget: 30. maj 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;113:133-40.
2. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S94-S102.
3. Khan ASA, Talbot JA, Tieszen KL et al. Evaluation of a bedside blood ketone sensor: the effects of acidosis, hyperglycemia and acetoacetate on sensor performance. *Diabet Med* 2004;21:782-5.
4. Reichard GA, Owen OE, Haff AC et al. Ketone-body production and oxidation in fasting obese humans. *J Clin Invest* 1974;53:508-15.
5. Umpierrez GE, DiGirolamo M, Tuvlin JA et al. Differences in metabolic and

- hormonal milieu in diabetic- and alcohol-induced ketoacidosis. *Journal of Critical Care* 2000;15:52-9.
6. Fisher JN, Kitabchi AE. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic-ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:177-80.
 7. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic-ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986;105:836-40.
 8. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C et al. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999;90:1265-70.
 9. Constable PD. Hyperchloremic acidosis: The classic example of strong ion acidosis. *Anesthesia and Analgesia* 2003;96:919-22.
 10. Turnheim K, Waldhausl WK. Essentials of insulin pharmacokinetics. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1988;100:65-72.

Endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi hos patienter med akut galdestenskorreleret pankreatitis

Professor Peter Matzen

H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden, Medicinsk Sektion 439

Hos mellem en tredjedel og halvdelen af patienterne med akut pankreatitis uden anden kendt ætiologi kan der findes galdesten i galdeblæren eller i galdegangen.

Galdesten antages i sådanne tilfælde, hvis der ikke er en anden mere nærliggende ætiologi, for at være årsag til pankreatitis. Gennem de første ti år, hvor man udførte endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP) og endoskopisk sfinkterotomi (ES), anså man akut pankreatitis for at være en kontraindikation for ERCP, men i løbet af 1980'erne blev det tiltagende almindeligt, at man udførte disse procedurer hos patienter, hvor galdesten måtte antages at være af ætiologisk betydning.

Der refereres ofte til tre randomiserede kontrollerede forsøg, hvor effekten af ERCP og ES er sammenlignet med effekten af konventionel behandling af patienter med galdestenskorreleret pancreatitis acuta (GAP) [1-3]. Der er allerede publiceret mindst en systematisk oversigt med metaanalyse af disse materialer [4], ligesom de er refereret i narrative oversigtsartikler [5] og i kliniske retningslinjer [6]. Imidlertid kan resultaterne af de tre studier opfattes som indbyrdes kontroversielle, hvorfor et nyt Cochrane-review med metaanalyse [7] er gennemført med følgende formål:

1. at sammenligne effekten af ERCP med eventuel ES med konservativ behandling ved GAP med hensyn til:
 1. mortalitet
 2. morbiditet
2. at undersøge effekten i undergrupper med
 1. let og svær pankreatitis

Præsentation af Cochrane-analysen

Der blev udført en omfattende litteratursøgning, som imidlertid ikke afslørede flere end de allerede kendte tre randomiserede studier, idet et polsk randomiseret studie, der er publiceret som abstrakt, og en italiensk case-kontrol-undersøgelse blev ekskluderet fra studiet. Det polske studie blev ekskluderet, fordi der var en anden indgang end den kliniske mistanke om GAP, og i det italienske var indgangen ikke randomiseret. Kun randomiserede kontrollerede forsøg med patienter over 15 år, som opfyldte kliniske og parakliniske kriterier for at have GAP, hos hvem ERCP blev udført inden for 72 timer efter indlæggelsen, og hvor mortalitet og komplikationer i forbindelse med pankreatitten var mål for effekten, kunne indgå i analysen. Et særligt problem var, at patienter med akut kolangitis blev behandlet forskelligt i de tre studier, man måtte derfor gennemføre en korrektion for den konfundering, som dette kunne give anledning til. Det britiske studie [3] og Hongkongstudiet [1] var fra et enkelt center, mens det tyske studie var en multicenterundersøgelse [2]. Ud over effekten i hele den korregerede patientgruppe undersøgte forfatterne også effekten i undergrupper med forventet svær og med let pankreatitis, idet Ranson- eller modificeret Glasgow-score blev anvendt til forudsigtelse af sværhedsgraden af forløbet (**Figur 1**).

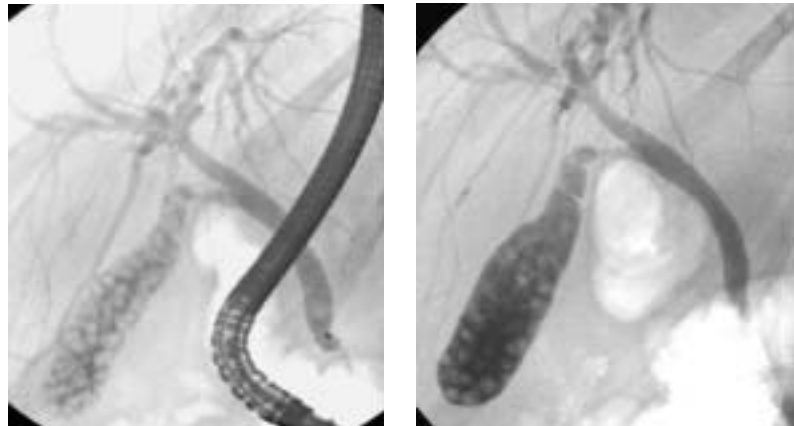
I alt indgik der 511 patienter, heraf havde 339 let pankreatitis, mens 172 havde svær pankreatitis. Ved analyse for heterogenitet fandt man ikke signifikante forskelle mellem materialerne inden for de nævnte grupper, hvorfor man gennemførte metaanalysen. Der var ikke statistisk signifikante forskelle i mortaliteten, hverken i gruppen med let eller med svær pankreatitis eller i hele materialet. Det er dog tankevækkende, at der var en ikkesignifikant tendens til overdødelighed efter tidlig ERCP i gruppen med let pankreatitis, mens der var en modsatrettet ikkesignifikant tendens til overdødelighed efter konservativ behandling i gruppen med svær pan-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Figur 1. Patient med akut svær pankreatitis og sten i galdeblæren ved ekstern ultralydundersøgelse.

A. Der ses talrige sten i galdeblæren og en tilsvarende sten i en ikkedilateret ductus choledochus.

B. Samme patient efter at choledochusstenen er fjernet ved endoskopisk sfinkterotomi og stenekstraktion.



creatitis. Med hensyn til komplikationer var der signifikant færre efter tidlig ERCP i gruppen med svær pankreatitis med et *number needed to treat* (NNT) på 4 (95% sikkerhedsgrænser 2-7), mens der ikke var nogen forskel i antallet af komplikationer ved let pankreatitis. Gevinsten efter tidlig ERCP i form af færre komplikationer i gruppen med svær pankreatitis var så udtalt, at den også slog igennem for hele materialet.

Cochrane-analysens styrker og svagheder

De tre foreliggende randomiserede studier er endevendt talrige gange, idet det har været et problem, at det tyske multicenterstudie [2] adskilte sig så væsentligt fra de to andre [1, 3]. Dette har været tilskrevet det forhold, at det tyske multicenterstudie har udelukket patienter med forhøjet S-bilirubin og dermed formentlig patienter med kolangitis, mens disse blev inkluderet i de to monocenterstudier. Denne forskel har man i denne Cochrane-analyse korrigeret for, hvorefter de indgåede studier ikke syntes at være signifikant heterogene, så metaanalysen kunne gennemføres. Det ville selvfølgelig have været endnu bedre, om man havde haft rådighed over originaldata fra de tre studier, hvilket også havde givet mulighed for at gennemføre en sammenligning af patienter i flere undergrupper, herunder patienter med påvist choledochussten. I dag har vi ikkeinvasive diagnostiske metoder til at finde choledochussten i form af endoskopisk ultralydundersøgelse (EUL) og magnetisk resonans-kolangiopankreatografi (MRCP), hvorfor ERCP primært udføres med et kurativt og ikke med et diagnostisk sigte. Herved har sammensætningen af de patientgrupper, der kommer til ERCP, ændret sig i forhold til dengang, da de tre tilgrundliggende studier blev gennemført.

Selv om der ikke er påvist heterogenitet mellem studierne efter korrektion for kolangitis, kan man ikke sige sig fri for, at der nok alligevel er betydende forskelle mellem et patientklientel fra Østasien, hvor den kinesiske befolkning har en langt større hyppighed af stendannelse i de intra- og ekstrahepatiske galdeveje, og en europæisk befolkning. Der kan også være betydende forskelle mellem monocenterstudier gennemført på højvolumencentre og multicenterstudier, der er gennemført på centre, der kun har bidraget med relativt

få patienter pr. center. Inklusionen vil formentlig omfatte et bredere spektrum af patienter ved et monocenter end ved et center, der leverer nogle få patienter til et multicenterstudie. Metaanalysen kan tænkes i nogen grad at kunne kompensere for disse forskelle. Endelig fremhæver forfatterne selv, at de tre studier er gennemført, før man i en række randomiserede studier havde vist, at profylaktisk antibiotisk behandling har effekt på komplikationsraten ved svær akut pankreatitis [8]. Hvis der er givet profylaktisk antibiotikabehandling i forbindelse med ERCP kan dette være en konfunderende faktor, som kan give indtryk af en falsk effekt af det endoskopiske indgreb.

Kliniske og videnskabelige perspektiver

Det ser ud til, at der er en gevinst i form af færre komplikationer ved ERCP med eventuel ES ved svær akut pankreatitis, mens denne effekt ikke slår igennem i form af en lavere mortalitet. At der ikke er en effekt ved lette, akutte pankreatitstilfælde, men endog en ikkestatistisk signifikant tendens til en lidt højere mortalitet i gruppen med let pankreatitis er formentlig et udtryk for, at denne tilstand i sig selv har en ringe mortalitet, som er mindre end den risiko, patienten udsættes for ved en ERCP [9]. Dette må derfor indebære, at patienter med akut pankreatitis – også i Danmark – inden for de første par indlæggelsesdøgn risikovurderes med en klinisk score af det forventede forløb, således at patienter med svær GAP hurtigt kan tilbydes ERCP med eventuel ES. Det er i denne forbindelse uafklaret, om det er en fordel, at der forud for ERCP er udført EUL eller MRCP, hvis der ved en ekstern ultralydundersøgelse er påvist sten i galdeblæren. Spørgsmålet er, om det i tilfælde af sten i galdeblæren under alle omstændigheder er en fordel at gennemføre ES, eller om man bør foretrække en mere restriktiv holdning og kun udfører ERCP med ES, hvis der med de noninvasive undersøgelser er påvist choledochussten. Et andet spørgsmål er, om en hurtigere indgriben end efter op til de 72 timer, som i denne analyse, vil give en større gevinst. Det vil dog kræve, at der anvendes en anden og hurtigere risikoprædikator end de anvendte Ranson- eller Glasgow-scores, der kan kræve op til 48 timer, før man kan afgøre, om der er tale om en svær pankreatitis. Man kunne eventuelt

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis

Ayub K, IMADA R, Slavin J

This record should be cited as: Ayub K, IMADA R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD003630.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003630.pub2. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

A substantive amendment to this systematic review was last made on 23 March 2004. Cochrane reviews are regularly checked and updated if necessary.

Background: Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography with or without endoscopic sphincterotomy (ERCP±/ES) has been advocated to reduce complications in patients presenting with a severe attack of gallstone-associated acute pancreatitis (GAP). However, a recent trial has reported contradictory results. Importantly, patients with acute cholangitis were excluded suggesting it may be a major confounding factor affecting previous studies.

Objectives: To assess the effectiveness of early ERCP ± ES compared to conservative management stratified according to severity of disease, concealment of randomisation, acute cholangitis and bilirubin level in the reduction of mortality, morbidity, length of hospitalisation and cost in adults suspected of having GAP.

Search strategy: We searched - Cochrane Library (Issue 4, 2003), Medline (1966-2004), EMBASE (1980-2004) and LILACS. "Grey literature" was sought by looking at cited references and hand searched to identify further relevant trials. Conference proceedings of United European Gastroenterology Week (published in Gut) and Digestive

Disease Week (published in Gastroenterology) were also hand searched.

Selection criteria: Randomized controlled trials (RCT) of adult patients, from 15 years old or greater, presenting with gallstone-associated acute pancreatitis (GAP) comparing ERCP ± ES versus Conservative management within 72 hours of admission.

Data collection and analysis: Data were assessed for quality independently by two reviewers. Wherever appropriate, results were pooled together and sub-grouped by predicted severity of disease. Fixed and random effects models were applied. Sensitivity analysis was performed to test the fragility of results.

Main results: Three trials, involving 511 patients, met inclusion criteria. The test for heterogeneity yielded statistically non-significant results (p-value 0.1 to 0.63) suggesting all comparisons were above the established threshold for combinability (p<0.1). Fixed effect and random effect meta-analyses gave identical results. Early ERCP ± ES was associated with non-significant effect on reduction of mortality in predicted mild (OR = 0.62, 95% CI = 0.27 to 1.41) and severe GAP (OR = 0.62, 95% CI = 0.27 to 1.41). Reduction in complications was non-significant in predicted mild (OR = 0.89, 95% CI = 0.53 to 1.49), but significant in severe GAP (OR = 0.27, 95% CI = 0.14 to 0.53). There was insufficient evidence to draw any conclusions about hospital stay and cost.

Reviewers' conclusions: Odds of having complications are reduced in predicted severe disease by early ERCP ± ES. This effect was however, non-significant in predicted mild disease and for reduction of mortality in either predicted mild or severe disease. These results are controlled for confounding due to associated acute cholangitis and are robust for clinical and statistical heterogeneity.

anvende urin-trypsinogen-aktiverende peptid, C-reaktivt protein eller APACHE-score [10]. Patienter med let galdestens-pankreatitis bør undersøges og behandles efter sædvanlige retningslinjer for behandling af patienter med galdesten [6].

Korrespondance: Peter Matzen, Gastroenheden, Medicinsk Sektion 439, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: peter.matzen@hh.hosp.dk

Antaget: 10. maj 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Fan ST, Lai EC, Mok FP et al. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993;328:228-32.
2. Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R et al. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. *The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. N Engl J Med* 1997;336:237-42.
3. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ et al. Controlled trial of urgent

endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988;2:979-83.

4. Sharma VK, Howden CW. Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3211-4.
5. Carr-Locke DL. Biliary pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 2003;17:205-8.
6. Referenceprogram for behandling af patienter med galdestenssygdomme: København: Sekretariatet for referendeprogrammer - SFR, 2002.
7. Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003630.
8. Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD002941.
9. Christensen M, Matzen P, Schulze S et al. Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2004;60:721-31.
10. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM et al et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000;355:1955-60.