

Timing af endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi ved akut kolangitis

Ming Tan, Ove B. Schaffalitzky de Muckadell & Stig Borbjerg Laursen

Akut kolangitis (AK) er en alvorlig tilstand med bakteriel infektion i galdegangene, opstået pga. en obstruktion i galdetræet. Ubehandlet kan infektionen resultere i sepsis og organsvigt. AK kræver hurtig behandling, da dødeligheden er høj – op til 10% på trods af retmæssig behandling [1, 2] og over 50% uden [3, 4].

Den kliniske mistanke om AK opstår ved tilstedeværelsen af feber, ikterus og abdominalsmerter i øvre højre kvadrant – som beskrevet i Charcots triade [1], mens diagnosen stilles på baggrund af de internationale Tokyo Guidelines fra 2013 (TG13) (Tabel 1) [5]. Den foretrukne behandling er biliær dekompresion, fortrinsvis med endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP) i kombination med antibiotisk behandling [1, 3]. Hvis ERCP ikke kan gennemføres, kan galdevejene aflastes med perkutan transhepatisk kolangiografi, der pga. en øget komplikationsrate ikke anbefales som førstevalg til biliær drænage [1, 6].

Selvom ERCP betragtes som hjørnestenen i behandlingen, har man kun i få studier undersøgt det optimale tidspunkt for ERCP ved AK. Studieresultaterne tyder på, at tidlig ERCP er associeret med et bedre udkomme end sen ERCP. Formålet med denne artikel er at give et overblik over litteraturen om det optimale tidspunkt for ERCP ved AK.

AKTUELLE ANBEFALINGER OG EVIDENS

I TG13 anbefales tidlig biliær drænage ved moderat svære tilfælde af AK [5, 7] uden nogen nærmere specificering af tidsrammen for dette. I litteraturen varierer definitionen af tidlig ERCP fra at være ERCP udført < 24 timer til ERCP udført < 72 timer fra indlæggelsestidspunktet [1, 2, 8, 9].

En bred variation i studiernes primære effektmål har gjort det svært direkte at sammenholde deres resultater.

Blandt de i studierne anvendte effektmål kan nævnes: samlet indlæggelsesvarighed, indlæggelse på intensivafdeling, forekomst af persisterende organsvigt under indlæggelsen, mortalitet og kombinerede effektmål (bestående af to eller flere af de nævnte elementer).

SAMMENHÆNG MELLEM TIDSPUNKT FOR ERCP OG SAMMENSATTE EFFEKTMÅL

Khashab et al påviste blandt 90 patienter med AK, at ERCP < 72 timer fra indlæggelsestidspunktet er associeret med en nedsat forekomst af et sammensat endepunkt bestående af dødelighed under indlæggelse, persisterende organsvigt og/eller indlæggelse på en intensivafdeling [9]. Der blev udført vellykket ERCP hos 92% (n = 83) af patienterne, og 78% (n = 70) fik foretaget ERCP < 72 timer. Gennemsnitsalderen blandt patienterne var 60 år, mens det gennemsnitlige Charlsons komorbiditetsindex (CCI) var 5.

Den samlede forekomst af det kombinerede udfald var 26% (n = 23) med en incidens på 15% (n = 13) for persisterende organsvigt, 9% (n = 8) for dødelighed og 21% (n = 19) for behov for indlæggelse på en intensivafdeling. Efter justering for alder, køn og S-bilirubin-niveauet ved regressionsanalyse var ERCP < 72 timer forbundet med en lavere forekomst af det kombinerede effektmål (p = 0,04).

Navaneethan et al viste i et studie med 172 patienter med AK ligeledes en association mellem ERCP < 72 timer og en lavere incidens af et sammensat endepunkt bestående af 30-dagesmortalitet og/eller persisterende organsvigt [10]. Blandt patienterne fik 99% (n = 170) foretaget vellykket ERCP, og 83% (n = 143) fik ERCP < 72 timer. Patienterne havde en gennemsnitsalder på 61 år, og 38% (n = 66) havde en American Society of Anesthesiologists (ASA)-score > 3. Efter justering for

STATUSARTIKEL

Afdeling for Medicinske Mave-tarmsygdomme, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2018;180:V10170806

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Akut kolangitis (AK) er en alvorlig tilstand med bakteriel infektion i galdegangene og en associeret dødelighed på 10% trods retmæssig behandling.
- ▶ Flere studier viser, at timingen af endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP) ved AK har betydning for patientens risiko for død, persisterende organsvigt og varigheden af hospitalsindlæggelsen.
- ▶ Patienter med AK i henhold til Tokyo Guidelines bør aflastes med ERCP inden for 24 timer fra indlæggelsestidspunktet, hvilket synes at reducere dødeligheden sammenlignet med senere ERCP. Man må overveje lokalt, hvordan opfyldelse af dette behov sikres for patienterne.

bl.a. alder og komorbiditet var ERCP < 72 timer associeret med en nedsat forekomst af det kombinerede effektmål ($p < 0,03$).

I kontrast til førnævnte fandt *Schwed et al* blandt 196 patienter med AK ikke nogen sammenhæng mellem tidspunkt for ERCP og et kombineret udfald bestående af dødelighed under indlæggelse og/eller organsvigt [11]. Det er værd at fremhæve, at man i studiet ikke justerede for komorbiditet – til trods for at komorbiditet i en række af studier er blevet påvist at være signifikant associeret med både organsvigt og mortalitet [2, 10, 12-14].

SAMMENHÆNG MELLEML TIDSPUNKT FOR ERCP OG INDLÆGGELSESVARIGHED

Navaneethan et al fandt, foruden en association til det kombinerede udfald, ligeledes en sammenhæng mellem ERCP < 72 timer fra indlæggelsestidspunktet og en

nedsat indlæggelsesvarighed, efter justering for ASA-score og præ-ERCP-S-bilirubinniveau ($p < 0,001$) [10]. *Hou et al* påviste blandt 199 patienter med AK en ujusteret sammenhæng mellem ERCP inden for 48 timer og nedsat indlæggelsesvarighed ($p = 0,004$). Efter justering for bl.a. alder, køn og etnicitet var hvert døgn forsinkelse for udførelsen af ERCP forbundet med en forøgelse af den samlede indlæggelsesvarighed på 1,6 dage ($p < 0,001$) [15].

I et studie af *Chak et al* ($n = 116$) var ERCP < 24 timer også associeret med en lavere indlæggelsesvarighed – efter justering for bl.a. alder, behov for indlæggelse på intensivafdeling og den overordnede sygelighedsgrad udtrykt ved APACHE II-score ($p = 0,009$) [16]. *Jang et al* påviste blandt 212 patienter med mild til moderat galdestensudløst AK en sammenhæng mellem ERCP < 24 timer og nedsat indlæggelsesvarighed (gennemsnit 6,8 dage vs. 9,2 dage, $p < 0,001$) – uden justering for andre faktorer [17]. Herudover var tidsrummet fra ERCP til udskrivelse ligeledes kortere for ERCP < 24-timer-gruppen end for ≥ 24 -timer-gruppen (gennemsnit 6,1 dage vs. 7,2 dage, $p = 0,035$).

TABEL 1

Tokyo Guidelines 2013: diagnostiske kriterier og diagnose for akut kolangitis samt diagnostiske grænseværdier.

Diagnostiske kriterier
<i>A. Systemisk inflammation</i>
A-1. Feber og/eller kulderystelser
A-2. Biokemi: tegn på inflammatorisk respons
<i>B. Kolestase</i>
B-1. Ikterus
B-2. Biokemi: forhøjede levertal
<i>C. Billeddiagnostik</i>
C-1. Dilaterede galdegange
C-2. Billeddiagnostisk påvisning af sygdomsætiologien: galdegangsstriktur, sten, stent etc.
Diagnose
Mistænkt diagnose: stilles ved opfyldelse af 1 punkt under A-kriteriet + 1 punkt i enten B- eller C-kriteriet
Definitiv diagnose: stilles ved opfyldelse af 1 punkt under A-kriteriet + 1 punkt under B-kriteriet + 1 punkt under C-kriteriet
Diagnostiske grænseværdier
<i>A-1 Feber</i>
Kropstemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$
<i>A-2 Tegn på inflammatorisk respons</i>
B-leukocytkoncentration < 4 eller $> 10 \times 10^9/l$
CRP-koncentration ≥ 10 mg/l
<i>B-1 Ikterus</i>
Totalbilirubinkoncentration $\geq 34,2 \mu\text{mol/l} \approx \geq 2$ mg/dl
<i>B-2 Forhøjede levertal^a</i>
P-basisk fosfatase
P-gammaglutamyltransferase
P-ASAT
P-ALAT

ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; CRP = reaktivt protein.

a) Defineret som en $1,5 \times$ forhøjelse af den øvre referenceværdi på de respektive prøver.

SAMMENHÆNG MELLEML TIDSPUNKT FOR ERCP OG PERSISTERENDE ORGANSVIGT SAMT MORTALITET

Lee et al påviste blandt 203 patienter med AK en sammenhæng mellem ERCP < 48 timer fra indlæggelsestidspunktet og en lavere incidens af persisterende organsvigt (defineret som enten kardiovaskulær, respiratorisk og/eller renal svigt varende ≥ 48 timer) [2]. Den samlede forekomst af persisterende organsvigt var 22% ($n = 45$), fordelt på 16% ($n = 20$) blandt patienter, som fik ERCP < 48 timer fra indlæggelsestidspunktet, og 32% ($n = 25$) blandt patienter, som fik ERCP ≥ 48 timer. Den gennemsnitlige alder og CCI var hhv. 59 år og 2,5. Efter justering for bl.a. CCI, hypoalbuminæmi og tilstedeværelsen af systemisk inflammatorisk respons-syndrom var ERCP < 48 timer fra indlæggelsestidspunktet stærkt associeret med en lavere forekomst af persisterende organsvigt ($p = 0,006$).

Mens persisterende organsvigt kan betragtes som en prædikator for død, fandt *Karvellas et al* blandt 260 patienter med AK-relateret septisk shock en association mellem biliær drænage < 12 timer fra indlæggelsestidspunktet (ved ERCP eller perkutan drænage) og nedsat dødelighed under indlæggelse ($p = 0,03$) – efter justering for markører for den akutte morbiditetsgrad og graden af kroniske komorbiditeter udtrykt ved APACHE-II-score og CCI samt latenstid for påbegyndelse af antibiotisk behandling [14]. Gennemsnitsalderen for populationen var 69 år, og den samlede mortalitet var 37% ($n = 96$).

I et dansk studie af *Tan et al* blev der blandt 166 konsekutive patientforløb med AK påvist en direkte sammenhæng mellem ERCP < 24 timer fra indlæggel-

sestidspunktet og nedsat 30-dagesmortalitet [12]. Efter justering for ASA-score, hyperbilirubinæmi og leukocytose – som udtryk for hhv. graden af konkurrerende sygdomme, sværhedsgraden af biliær obstruktion og inflammation var ERCP < 24 timer fra indlæggelsestidspunktet forbundet med en reduceret risiko for død inden for 30 dage (oddsratio: 0,23; $p = 0,04$). Patienterne havde en medianalder på 71 år og en gennemsnitlig ASA-score på 2,7.

DISKUSSION

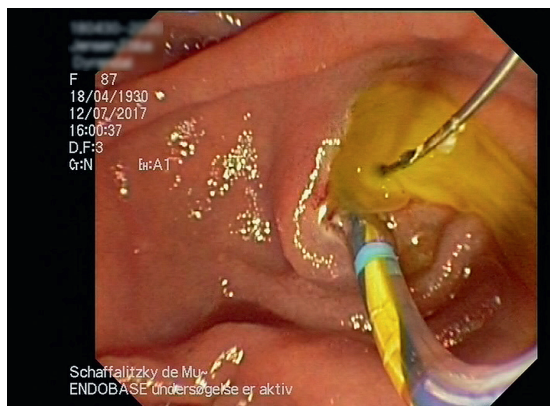
Grundet den lave forekomst af AK i den vestlige befolkning (7/100.000 pr. år) [18] og en relativt lav event-rate har det været svært at afklare sammenhængen mellem tidspunkt for ERCP og udkomme hos patienter med AK. Det lave antal events relateret til mortalitet i nogle studiepopulationer har medført, at man i studierne har måttet benytte sig af kombinerede udfald som primære effektmål. Anvendelsen af kombinerede udfald gør det samtidig umuligt at udtale sig om konkrete årsagssammenhænge mellem tidspunkt af ERCP og specifikke, enkeltstående events.

Blandt de enkeltstående effektmål er en reduktion i indlæggelsestiden gennemgående blevet associeret til tidspunktet for ERCP. Indlæggelsesvarighed må betragtes som værende et blødt effektmål, men forventes at kunne afspejle den overordnede behandlingseffekt af den givne intervention i de respektive patientforløb. På den anden side kan persisterende organsvigt betragtes som værende det udkomme med tættest relation til mortalitet.

Der foreligger således flere studier, hvori det er fundet, at ERCP < 72 timer fra indlæggelsestidspunktet er associeret med en nedsat forekomst af kombinerede ugunstige udfald. Ved ERCP < 48 timer fra indlæggelsestidspunktet er der påvist en association med nedsat forekomst af persisterende organsvigt.

Indlæggelsesvarigheden er reduceret ved ERCP inden for intervallerne < 24, < 48 og < 72 timer. I et dansk studie fandt man en direkte association mellem ERCP < 24 timer og en reduceret 30-dagesmortalitet, mens man i et andet studie fandt, at ERCP < 12 timer var forbundet med reduceret dødelighed for patienter med AK og samtidig septisk shock.

Givet den høje forekomst af komorbiditet blandt patienter med AK og den stærke korrelation mellem graden af komorbiditet og mortaliteten bør der justeres for ASA-score og/eller CCI ved studier med patienter med AK. Andre kliniske parametre, som afspejler inflammationsgraden og sværhedsgraden af biliær obstruktion, er ligeledes blevet påvist at være prædiktive faktorer for uønskede udfald blandt patienter med AK [11, 12, 19, 20]. Der bør således, foruden en justering for komorbiditet, foreligge en justering for andre relevante faktorer som f.eks. markører for sværhedsgraden af in-



Akut kolangitis er en bakteriel infektion i galdegangene opstået pga. en obstruktion i galdetræet – typisk forårsaget af galdesten eller malignitet i og omkring galdegangene. Billedet viser afgang af pus fra galdevejene i forbindelse med papillotomi hos en 87-årig kvinde, som var indlagt med akut kolangitis og sekundær sepsis.

flammation og/eller graden af biliær obstruktion i associationsstudier, hvor man ønsker at undersøge eventuelle sammenhænge mellem en given behandling og kliniske endepunkter som organsvigt eller mortalitet.

En generel svaghed blandt de eksisterende studier om tidspunkt for ERCP ved AK er deres retrospektive design, hvor cases og kontrolpersoner identificeres via databaser. Herved er der en risiko for *sampling bias*, hvor kun et selekteret udsnit af patientgruppen inkluderes i studierne. Risikoen herfor minimeres ved konsekutiv inklusion af samtlige patienter i en given tidsperiode – hvilket er efterkommet i hovedparten af studierne. Studierne design medfører ligeledes en risiko for *confounding by severity* – i særdeleshed at meget syge patienter som oftest udredes med relativt tidlig ERCP.

På baggrund af dette ville det være forventeligt, at der var en overdødelighed blandt patienter, som fik foretaget tidlig ERCP – hvilket dog ikke lader til at være tilfældet. I majoriteten af studierne er der tillige justeret for bl.a. sværhedsgraden af hhv. komorbiditet, infektion og galdestase. For at minimere graden af *confounding* er udførelsen af randomiserede kliniske studier at foretrække. Grundet lav incidens af AK er det dog vanskeligt at udføre prospektive studier med tilstrækkelig styrke. Gennemførelse af randomiserede kontrollerede studier om emnet forbliver således en stor udfordring.

Om end man skal være forsigtig med at drage generelle konklusioner ud fra de enkelte studier, er der en overordnet entydighed blandt studierne om, at tidlig ERCP ved AK er associeret med bedre udkomme end sen ERCP. Vurderet ud fra den eksisterende litteratur opnås den bedste effekt på udkomme ved ERCP < 24 timer fra indlæggelsestidspunktet, hvorved dødeligheden synes at kunne reduceres.

Det er værd at bemærke, at dette fund omfatter alle patienter med AK, også selv om der er tale om umiddelbart fredelige forløb med effekt af antibiotisk behandling. For delgruppen af patienter med svær AK og septisk shock er ERCP < 12 timer måske optimalt. Det er

usikkert, om ERCP udført > 48 timer fra indlæggelsestidspunktet reducerer dødeligheden, idet man i de bagvedliggende studier anvendte kombinerede effektmål og i øvrigt fandt modstridende resultater. ERCP > 48 timer fra indlæggelsestidspunktet kan derfor ikke anbefales ved AK.

I Danmark vil man næppe alle steder kunne honorere et 24- (eller 48)-timers krav, og man må derfor overveje, hvordan de lokale forhold skal organiseres for at efterkomme dette krav.

KORRESPONDANCE: Stig Borbjerg Laursen. E-mail: stig.laursen@rsyd.dk

ANTAGET: 5. februar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. april 2018

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

LITTERATUR

- Lee JG. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:533-41.
- Lee F, Ohanian E, Rheem J et al. Delayed endoscopic retrograde cholangiopancreatography is associated with persistent organ failure in hospitalised patients with acute cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:212-20.
- Raraty MG, Finch M, Neoptolemos JP. Acute cholangitis and pancreatitis secondary to common duct stones: management update. *World J Surg* 1998;22:1155-61.
- Mosler P. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:166-72.
- Kiryama S, Takada T, Strasberg SM et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:24-34.
- Mosler P. Management of acute cholangitis. *Gastroenterol Hepatol* 2011;7:121-3.
- Miura F, Takada T, Strasberg SM et al. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:47-54.
- Nishino T, Hamano T, Mitsunaga Y et al. Clinical evaluation of the Tokyo Guidelines 2013 for severity assessment of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21:841-9.
- Khashab MA, Tariq A, Tariq U et al. Delayed and unsuccessful endoscopic retrograde cholangiopancreatography are associated with worse outcomes in patients with acute cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1157-61.
- Navaneethan U, Gutierrez NG, Jegadeesan R et al. Factors predicting adverse short-term outcomes in patients with acute cholangitis undergoing ERCP: a single center experience. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:74-81.
- Schwed AC, Boggs MM, Pham XD et al. Association of admission laboratory values and the timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with clinical outcomes in acute cholangitis. *JAMA Surg* 2016;151:1039-45.
- Tan M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Laursen SB. Association between early ERCP and mortality in patients with acute cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2018;87:185-92.
- Navaneethan U, Gutierrez NG, Jegadeesan R et al. Delay in performing ERCP and adverse events increase the 30-day readmission risk in patients with acute cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2013;78:81-90.
- Karvellas CJ, Abralde JG, Zepeda-Gomez S et al. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:755-66.
- Hou LA, Laine L, Motamedi N et al. Optimal timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:534-8.
- Chak A, Cooper GS, Lloyd LE et al. Effectiveness of ERCP in cholangitis: a community-based study. *Gastrointest Endosc* 2000;52:484-9.
- Jang SE, Park SW, Lee BS et al. Management for CBD stone-related mild to moderate acute cholangitis: urgent versus elective ERCP. *Dig Dis Sci* 2013;58:2082-7.
- Urbach DR, Stukel TA. Rate of elective cholecystectomy and the incidence of severe gallstone disease. *CMAJ* 2005;172:1015-9.
- Schneider J, Hapfelmeier A, Thores S et al. Mortality risk for acute cholangitis (MAC): a risk prediction model for in-hospital mortality in patients with acute cholangitis. *BMC Gastroenterol* 2016;16:15.
- Hui CK, Lai KC, Yuen MF et al. Acute cholangitis - predictive factors for emergency ERCP. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1633-7.