

## **POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING**

I denna avhandling presenteras kunskapsläget om komplikationer till ERCP och vad som är känt som effektiva åtgärder för att minimera risken för negativa effekter av undersökningen. Dessutom redovisas resultaten av fyra vetenskapliga studier.

### **ERCP, dess komplikationer och åtgärder mot dessa.**

Endoskopisk retrograd cholangio-pancreatografi (ERCP) är en undersöknings- och operationsmetod för att behandla sjukdomar i gallgången och bukspottskörteln. Metoden infördes i slutet av sextiotalet, först som en möjlighet att röntga gall- och bukspottskörtelgång via en undersöknings slang som fördes ner via magsäcken till tolvfingertarmen. Där kunde sedan en tunn kateter, under endoskopisk uppsikt föras in i den gemensamma gall- och bukspottskörtelmynningen, något som var revolutionerande på den tiden. Sedermera förfinades ERCP-tekniken, då man under sjuttiotalet, kunde genomföra de första små operationerna via ERCP-instrumentet genom att med en strömförande böjd tråd kunna skära upp slutmuskeln av gallgången och därigenom skapa en större öppning till gallgången genom vilken man kunde utföra sina ingrepp. Denna operation kom att kallas sfinkterotomi och de vanligaste ingreppen som nu kunde genomföras var att rensa gallgången från gallstenar och att behandla gulsot orsakad av hinder i gallgången, genom att ett plaströr kunde stoppas in i gallgången för att leda gallvätskan förbi hindret och därmed upphäva gulsoten (s.k. stentning). Införandet av ERCP-tekniken ledde till att man nu kunde undvika de öppna operationer som tidigare krävts för att behandla stenar i gallgången och gulsot orsakad av tumörer i bukspottskörteln. Man hade nu lyckats sänka komplikationerna vid dessa

sjukdomstillstånd men upptäckte snart att även den nya ERCP-tekniken var behäftad med komplikationer, men som var av en ny natur.

Den vanligaste komplikationen till ERCP är bukspottskörtelinflammation (pankreatit), som uppstår ungefär efter var tjugonde ERCP-undersökning. Orsaken till denna är inte fullständigt känd, men på något sätt retas bukspottskörteln av ERCP-undersökningen och reagerar med en inflammation. Oftast blir denna lindrig och snabbt övergående men i ovanliga fall kan den leda till svåra buksmärtor och påverkan på övriga organsystem i kroppen, med långvarig sjukhusvistelse som följd, ibland krävande intensivvård. I sällsynta fall krävs till och med operationer för att rensa ut död vävnad från buken när bukspottskörteln bryter ned sig själv och omkringliggande vävnader.

Man vet att det finns vissa faktorer vid ERCP, som medför att risken för bukspottskörtelinflammation ökar i anslutning till undersökningen, där en del är patientberoende och andra är beroende av själva ingreppet. Till de patientrelaterade faktorerna hör kön och ålder, där risken är förhöjd hos kvinnor och hos yngre patienter. Till de riskfaktorer som är relaterade till själva ERCP-undersökningen hör om undersökningen varit tekniskt svår och tagit lång tid eller om kontrastvätska eller något instrument förts in i bukspottskörtelgången. Förutom att genomföra en så skonsam och tekniskt lyckad ERCP-undersökning som möjligt av en välutbildad ERCPist, kan vissa förebyggande åtgärder vidtas för att minska risken för att bukspottskörtelinflammation skall uppstå. Den vanligaste och mest förebyggande åtgärden är att patienten får ett stolpillertablett med ett inflammationshämmande preparat innan undersökningen. En annan viktig åtgärd som kan genomföras under ERCP-undersökningar där risken för bukspottskörtelinflammation bedöms som förhöjd, är att via ERCP-instrumentet införa ett tunt rör (stent) i den yttersta delen av bukspottskörtelgången som får sitta kvar där under några dagar efter undersökningen, för att sedan plockas bort. Man tror att detta

lilla rör, gör det lättare för bukspottet att tömma sig till tarmen och på det sättet minskas risken för bukspottkörtelinflammation.

Andra komplikationer som kan uppstå vid en ERCP-undersökning är infektion i gallgången, levern eller i andra närliggande organ. Infektion i gallgången kan dels uppstå innan ERCP-undersökningen om det blir stopp i gallgången, som då snabbt infekteras när gallflödet hämmas, dels kan den uppstå som en följd av själva ERCPn, då tarmbakterier kan föras upp under undersökningen och sedan orsaka en inflammation om inte undersökningen leder till att gallvägen kan dräneras ordentligt. De typiska symptomen för gallgångsfeber är hög feber, ofta över fyrtio grader, med frossbrytningar. Tillståndet är tacksamt att behandla då symptomen ofta snabbt viker på intravenös antibiotika, om bara gallvägarna blivit avlastade under ERCP-undersökningen. Slutligen kan två andra tillstånd nämnas, som kan uppstå efter en ERCP-undersökning. Det ena är blödning från sfinkterotomin, som uppstår då slutmuskeln av gallgången skärs upp. Denna blödningstyp kan oftast behandlas med metoder som är tillgängliga via ERCP instrumentet, t ex som injektion av adrenalin med en nål runt blödningskällan. I sällsynta fall krävs dock operation för blodstillning eller en åtgärd där man går in med en kateter via ljumsken i lårpulsådern och upp till det aktuella kärlet vid gallgången och stoppar in blodstillande material i denna pulsåder för att stoppa blödningen, s k "coiling". Den andra komplikationen, slutligen, är att det kan gå hål på tolvfingertarmen i anslutning till ERCP-undersökningen, oftast som en effekt av sfinkterotomin och mat och tarmvätska kan då läcka ut, utanför tolvfingertarmen. Är inte hålet för stort, kan tillståndet behandlas med antibiotika, men ibland krävs en operation för att tätta hålet.

## **Vetenskapliga studier:**

Det **första delarbetet** beskriver effekterna av att ge **förebyggande antibiotika** innan varje ERCP-undersökning. Bakgrunden till ett sådant förfarande skulle vara att när man för upp en kateter i gallgångsmynningen också för upp tarmbakterier, som antibiotikan därmed teoretiskt skulle slå ut och på så vis undvika en gallgångsinflammation. Dock är kunskapsläget för en sådan generell hållning svagt och kan möjligen försvaras vid de ERCP-undersökningar där man inte lyckas avlasta gallvägarna. Det som studien visar är att man förvisso sänker risken för komplikationer med ett par procent om man ger antibiotika innan ERCP-undersökningen men för att undvika en enskild komplikation, måste man behandla 38 patienter för att undvika en komplikation. Detta medför att man utsätter 37 patienter i onödan för biverkningar till antibiotikan för att undvika EN komplikation hos EN patient samtidigt som man ökar antibiotika-trycket i samhället med alla risker det innebär för utvecklande av antibiotika-resistens mot bakterier. Detta medför i sin tur att man inte kan rekommendera antibiotika till alla patienter generellt innan varje ERCP, utan bara i utvalda fall och den framtida frågan är att ta reda på till vilka.

Det **andra delarbetet** som vi presenterar handlar om effekterna att vid ERCP-undersökningen, införa ett tunt plaströr (s k "**pancreas stent**") i den yttersta delen av bukspottskörtelgången. Detta låter man sedan ligga kvar under några dagar och kan på så vis minska risken för bukspottskörtelinflammation efter ERCP-undersökningen. Det studien först visar är att risken för bukspottskörtelinflammation ökar trefaldigt om man under undersökningen av misstag råkar komma in i bukspottskörtelgången med ett instrument eller med röntgenkontrast. Det andra som studien visar är att risken för

bukspottskörtelinflammation kan minskas genom att ett plaströr lämnas kvar i bukspottskörtelgången efter undersökningen och ju tjockare och längre röret är desto mer minskar det risken för bukspottskörtelinflammation efter undersökningen.

I vårt **tredje delarbete** i avhandlingen redovisar vi resultaten av en utvärdering av en ny klassifikation (**HOUSE-klassifikationen**) som använts för att indela ERCP i tre grupper, utifrån deras tekniska svårighetsgrad. Klassifikationen är värderad, dels i förhållande till hur lång tid varje ERCP-undersökning tar, dels i förhållande till hur vanliga komplikationerna är i relation till dess klass i HOUSE-skalan.

HOUSE skalan introduceras för att kunna hjälpa sjukhus och ERCP-center att bättre kunna planera sin verksamhet och styra resurserna till de undersökningar som kräver mest tid och kompetens. Ett annat användningsområde för HOUSE-skalan är att den kan användas efter undersökningen för att kunna identifiera de ERCPer som kräver extra övervakning, där man genom dessa åtgärder förhoppningsvis, skall kunna upptäcka komplikationer tidigare, som kan ha uppstått under ERCP-undersökningen, och på så vis tidigare kunna åtgärda dem.

I avhandlingens sista och **fjärde delarbete** har vi jämfört effekten av **olika stent-typer som använts hos patienter med tumörer i bukspottskörteln, som senare blev föremål för kirurgi**. Traditionellt har man använt plaströr för att avlasta gulsoten som ofta uppstår då patienter drabbas av bukspottskörtelcancer, i de fall där man tror att patienten kan bli föremål för senare kirurgi, dels för att det är billigare och dels för att man haft en farhåga att de moderna metallstentarna skulle försämra möjligheterna till en lyckad operation. Å andra sidan, medför en användning av metallstent en längre funktion av stentet, vilket leder till att patienten kan undvika en onödig ERCP, och

används alltid i de fall där tumören inte kan avlägsnas genom en operation. I denna studie har vi lottat patienter som skall bli opererade för bukspottkörtelcancer till att antingen erhålla ett plast- eller metallstent, och det vi fann var att metallstentet fungerade bättre. Den främsta orsaken var att stentet fungerade bättre fram till operationen och patienten därigenom kunde undvika att behöva genomgå ytterligare en onödig ERCP undersökning. Vi fann dock även för att ett metallstent heller inte alls påverkade själva operationen negativt, utan att de patienter som genomgick operation som tidigare fått ett metallstent fick samma goda operation som de som fått ett plaststent. Den sista fördelen med att använda ett metall stent var efter operationen, då det visade sig att även komplikationerna efter ingreppet var lägre om man fått ett metallstent innan operationen, men denna sistnämnda skillnad var inte statistiskt säkerställd.

Sammanfattningsvis visar våra studier att **profylaktisk antibiotika** inte bör användas generellt vid alla ERCP-undersökningar eftersom det inte sänker risken för komplikationer tillräckligt, men att **pankreas-stent** bör användas oftare vid ERCP då undersökningen varit besvärlig, eftersom det då sänker risken för bukspottkörtelinflammation väsentligt. Vi har vidare introducerat en ny ERCP-svårighetsgrads-skala (**HOUSE-skalan**) och värderat denna i förhållande till undersökningarnas längd och komplikationsfrekvens, och den kan användas för planering och komplikationshantering vid sjukhus som genomför ERCP. Slutligen har vi visat att **metallstent** är överlägset vid behandling av gulsot hos patienter som skall opereras för bukspottkörtelcancer eftersom de fungerar bättre innan operationen, inte påverkar operationen negativt och till och med kanske minskar risken för komplikationer efter operationen.