

GASTRO & HEPA

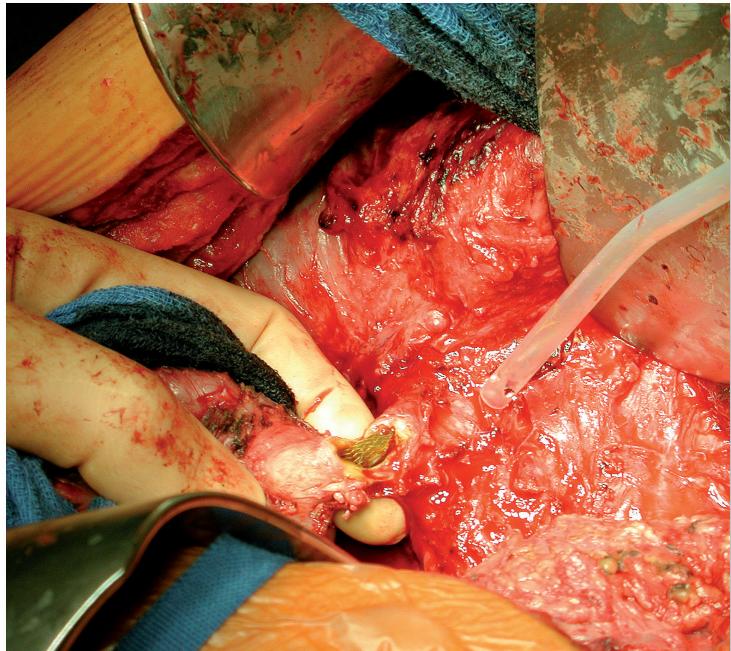
Forum für Gastroenterologie und Hepatologie

Jahrgang 13, Nr. 3, 2020

Operieren statt endoskopieren: Keine Zeit verlieren?

Diese Studie stellt ein bei uns seit 30 Jahren geübtes Vorgehen in Frage: Patienten mit obstruktiver chronischer Pankreatitis werden an den meisten österreichischen Pankreaszentren bislang in einem Step-up-Modus mit Analgetika, wenn nicht ausreichend mit endoskopischer Drainage inklusive ESWL und – wenn das auch keine ausreichende Besserung der Schmerzen bringt oder ein sekundäres Malignom vermutet wird – mit einer Pankreasoperation behandelt.

Bei einer ERCP wird der Pankreasphinkter der Papille gespalten, die Stenose(n) dilatiert und für 12 Monate mit Plastikprothesen geschient, Steine mit ESWL zerkleinert und chronische Pseudozysten transmural drainiert. Chirurgisch kommt beim Erwachsenen meist eine Pankreasfrezektion zur Anwendung, weil der entzündlich vergrößerte Kopf der Bauchspeicheldrüse als „Schrittmacher“ des Entzündungsprozesses gilt. Pankreatikojejunostomien kommen bei Erwachsenen selten, bei Kindern allerdings häufig zur Anwendung. Die CT- oder endosonographisch-gezielte Plexus coeliacus Blockade mit Alkohol oder Cortison hat sich in dieser Indikation nie richtig etablieren können.



OP-Bild bei einer totalen Pankreatektomie wegen fortgeschrittener chronischer Pankreatitis, mit Metallstent im Gallengang (dankenswerterweise zur Verfügung gestellt von Univ. Prof. Dr. Reinhold Függer, OKL Linz - BHS)

Effect of early surgery vs. endoscopy-first approach on pain in patients with chronic pancreatitis - the ESCAPE randomized clinical trial.

Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, Fockens P, Poley JW, Ali UA, Bollen TL, Busch OR, Dejong CH, et al.

JAMA 2020; 323:237-247

IMPORTANCE: For patients with painful chronic pancreatitis, surgical treatment is postponed until medical and endoscopic treatment have failed. Observational studies have suggested that earlier surgery could mitigate disease progression, providing better pain control and preserving pancreatic function.

OBJECTIVE: To determine whether early surgery is more effective than the endoscopy-first approach in terms of clinical outcomes.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: The ESCAPE trial was an unblinded, multicenter, randomized clinical superiority trial involving 30 Dutch hospitals participating in the Dutch Pancreatitis Study Group. From April 2011 until September 2016, a total of 88 patients with chronic pancreatitis, a dilated main pancreatic duct, and who only recently started using prescribed opioids for severe pain (strong opioids for ≤ 2 months or weak opioids for ≤ 6 months) were included. The 18-month follow-up period ended in March 2018.

INTERVENTIONS: There were 44 patients randomized to the early surgery group who underwent pancreatic drainage surgery within 6 weeks after randomization and 44 patients randomized to the endoscopy-first approach group who underwent medical treatment, endoscopy including lithotripsy if needed, and surgery if needed.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES: The primary outcome was pain, measured on the Izbicki pain score and integrated over 18 months (range, 0-100 [increasing score indicates more pain severity]).

Secondary outcomes were pain relief at the end of follow-up; number of interventions, complications, hospital admissions; pancreatic function; quality of life (measured on the 36-Item Short Form Health Survey [SF-36]); and mortality.

RESULTS: Among 88 patients who were randomized (mean age, 52 years; 21 [24%] women), 85 (97%) completed the trial. During 18 months of follow-up, patients in the early surgery group had a lower Izbicki pain score than patients in the group randomized to receive the endoscopy-first approach group (37 vs 49; between-group difference, -12 points [95% CI, -22 to -2]; $P = .02$). Complete or partial pain relief at end of follow-up was achieved in 23 of 40 patients (58%) in the early surgery vs 16 of 41 (39%) in the endoscopy-first approach group ($P = .10$). The total number of interventions was lower in the early surgery group (median, 1 vs 3; $P < .001$). Treatment complications (27% vs 25%), mortality (0% vs 0%), hospital admissions, pancreatic function, and quality of life were not significantly different between early surgery and the endoscopy-first approach.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: Among patients with chronic pancreatitis, early surgery compared with an endoscopy-first approach resulted in lower pain scores when integrated over 18 months. However, further research is needed to assess persistence of differences over time and to replicate the study findings.

Die vorliegende Studie hat die spannende Forschungsfrage gestellt, ob eine sofortige Operation, wenn stark wirkende Analgetika nicht ausreichen, dem Step-up-Vorgehen überlegen ist.

Man weiß aus zwei randomisierten Studien (Dite P; *Endoscopy* 2003; 35:553, Caben DL; *N Engl J Med* 2007; 356: 676), dass die Ergebnisse der Chirurgie mittelfristig besser als jene der Endoskopie sind, trotzdem hat sich wegen der unterschiedlichen Invasivität und des Risikos ein stufenweises Vorgehen eingebürgert. Es gibt jedoch auch Hinweise, dass die Ergebnisse der frühen Chirurgie besser als jene der späten wären. Die Studie wurde von der prominenten

Dutch Pancreatitis Study Group multizentrisch und randomisiert an zweimal 44 Patienten sehr sauber durchgeführt. Die Studie zeigt, dass in der Gruppe sofortiger Operation im Vergleich zur Step-up-Gruppe 23 (58%) statt 16 (39%) Patienten schmerzfrei oder schmerzarm wurden (Nebenziel-Parameter, $p = 0.1$). Allerdings war der Izbicki-Schmerz-Score (Hauptziel-Parameter, siehe Tabelle) in der Gruppe sofort Operierter signifikant besser ($p=0.02$), die Zahl der Interventionen geringer ($p < 0.001$) und die Komplikationen, die KH-Aufnahmen, die Mortalität, die Pankreasfunktion und die Lebensqualität in beiden Grup-

pen gleich. Der Darstellung, dass der Hauptzielparameter Izbicki-Score signifikant besser war und deshalb die sofortige Operation überlegen sei, kann ich mich so nicht anschließen.

Welche Kritikpunkte merke ich an:

- 313 Patienten wurden auf Eignung für die Studie geprüft und nur 88 wurden eingeschlossen. Man brauchte für die Rekrutierung in 30 Zentren mehr als fünf Jahre. Das spricht dafür, dass der Behandlungsplan für manche Patienten nicht passte oder nicht akzeptabel war und daher die Ergebnisse von

OP statt Endoskopie bei Pankreatitis?

eingeschränkter klinischer Relevanz im klinischen Alltag sind. Dieses Phänomen beobachten wir auch bei anderen randomisierten Studien zur invasiven Therapie von Patienten mit chronischer Pankreatitis (Dite P; *Endoscopy* 2003; 35:553, Cahen DL; *N Engl J Med* 2007; 356:676). Eine Randomisierung zu einer sofortigen Operation wird, wenn es eine endoskopische Alternative gibt, von Patienten aus psychologisch verständlichen Gründen oft abgelehnt.

■ Bei 88 Patienten wurden in der Gruppe sofortiger OP nur 7 Patienten mehr (23 statt 16) ganz oder großteils schmerzfrei. Dieser Nebenzielparameter war dementsprechend nicht signifikant, wohl aber der zum Hauptzielparameter erhöhte Izbicki-Score mit einem p-Wert von 0.02. Beides spricht für eine schwache statistische Kraft der Aussage.

■ Am Ende der Studie waren in der Step-up-Gruppe 13 von 44 Patienten operiert worden und 6 warteten auf die OP. Das heißt aber, dass bei einem hypothetischen primär chirurgischen Vorgehen auch in dieser Gruppe 25 bzw. 31 Patienten überflüssigerweise operiert worden wären.

Dass das endoskopische Verfahren mehr Eingriffe benötigt, ist logisch, werden doch über 12 Monate mehrfach der oder die Stents gewechselt. Das ist gleichzeitig aber auch eine Chance zur Optimierung (zunehmender Drainagedurchmesser, Extraktion von Restkonkrementen).

Zwar kam es bei 44 primär und 13 sekundär operierten Patienten zu keinem postoperativen Todesfall, doch ist eine Mortalität von zumindest 2% der chirurgischen Eingriffe zu erwarten, was bei benigner Indikation und einer weniger invasiven Alternative schwer wiegt. Interessanterweise wurde das Problem

| Tabelle: Izbicki Schmerz-Score | |
|---|-------|
| Izbicki pain score system | Score |
| Frequency of pain attacks: | |
| Daily | 100 |
| Several times a week | 75 |
| Several times a month | 50 |
| Several times a year | 25 |
| Non | 0 |
| Visual analogue scale (0-100): | |
| Imaginative maximum of pain | 100 |
| No pain | 0 |
| Analgetic medication (morphine-related analgesic potency): | |
| Morphine | 100 |
| Buprenorphine | 80 |
| Pethidine | 20 |
| Tramadol | 15 |
| Metamizol | 3 |
| Acetylsalicylic acid | 1 |
| Time of disease-related inability to work: | |
| Permanent | 100 |
| ≤ 1 year | 75 |
| ≤ 1 month | 50 |
| ≤ 1 week | 25 |
| None | 0 |
| Pain score = Sum of the values of the 4 aspects divided by 4. | |

der sekundären Malignisierung in einer chronischen Pankreatitis nicht angesprochen. Da wäre aus onkologisch-präventiven Gründen eine frühe Operation untersuchenswert, aber wegen der langen Zeiträume methodisch und organisatorisch wohl sehr schwierig.

FAZIT:

Natürlich befürworte auch ich bei primär oder sekundär versagender endoskopischer Therapie oder bei Malignitätsverdacht die Operation. Ich kann aber ein generelles primär chirurgisches Vorgehen nicht unterstützen. Fairerweise sei gesagt, dass auch die Autoren der Studie Langzeitdaten und unabhängige Bestätigung einfordern und keine voreiligen Empfehlungen abgeben.

Wir sollten unsere Patienten fair und äquidistant über beide Vorgangsweisen aufklären. Sicher nicht einfach ist die Beratung beim späten Schmerzrezidiv nach primär erfolgreicher endoskopischer Therapie.

Hier wünschen viele Patienten ein neuerliches endoskopisches Vorgehen gegen unseren Rat, dass jetzt die Chirurgie die bessere Alternative wäre.

Interessenkonflikt: Begeisterter Endoskopiker

Prim. Prof. Dr. Rainer Schöfl

4. Interne Abteilung
Gastroenterologie & Hepatologie,
Stoffwechsel & Ernährungsmedizin,
Endokrinologie
Ordensklinikum Linz
rainer.schoefl@ordensklinikum.at